

THÈSE 407
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mai 1951

PAR

Jacques CAEN

Né le 11-3-1927, à Metz (Moselle)

ETUDE SUR L'ACTION
DE LA VITAMINE B₁₂
dans certaines hypotrophies de l'enfant

(A PROPOS DE 10 CAS PERSONNELS)

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur

PARIS
MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

—
1951

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mai 1951

PAR

Jacques CAEN

Né le 11-3-1927, à Metz (Moselle)

ETUDE SUR L'ACTION DE LA VITAMINE B₁₂

dans certaines hypotrophies de l'enfant

(A PROPOS DE 10 CAS PERSONNELS)

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1951

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN, ROUSSY

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BASSET, BAUDOUIN, BEZANÇON, BRINDEAU,
CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, A. COUVELAIRE, DELBET, HARTMANN,
HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE,
LENORMANT, MARION, MULON, OMBREDANNE, ROUSSY, ROUVIÈRE
SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON

DOYEN : LÉON BINET, *Membre de l'Institut*
ASSESEUR : Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER (f.f.).
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	{ BROCC.
	{ CADENAT.
	{ MONDOR.
	{ QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (f.f.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale....	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux.....	N...
Cliniques médicales	{ BENARD (H.).
	{ CHABROL.
	{ HARVIER.
	{ LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P.-VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	N...
Cliniques obstétricales	{ LANTUÉJOUL.
	{ LÉVY-SOLAL.
	{ PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embriologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.

	MM.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin-).
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales.....	DE GENNES
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel) ..	RICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (Guy).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
HALPHEN (*Oto-Rhino-Laryngologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
Mlle J. LÉVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	{ CORDIER. DELMAS. DEBEYRE (<i>l.f.</i>)	Obstétrique	{ DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Anat. pathologique..	{ DELARUE. M ^{lle} GAUTHIER VILLARS.	Ophtalmologie	OFFRET.
Bactériologie	{ BONNET. FASQUELLE.	Oto-rhino-laryngol...	AUBIN.
Biochimie médicale.	{ ETTORI. SCHAPIRA.	Parasitologie	BRUMPT, L.C.
Dermato-Syphillogra- phie	DEGOS.	Pathologie chirurgic.	{ FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AU- BIGNÉ.
Histologie	{ COUJARD. DESCLAUX.	Psychiatrie	BARUK.
Hydrologie	DEBRAY.	Urologie	COUVELAIRE.
Hygiène	{ BOYER. DEPARIS.	Pathologie chirurgic.	{ PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Médecine légale ...	DESOILLE.		
Neurologie	DE SEZE.		

Pathologie expérim..	MERKLEN.	Pédiatrie	{ LAPLANE.
	{ BROUET.		{ MARIE (Jul.).
	CACHERA.	Pharmacologie	CHEYMOL.
	DECOURT.	Physiologie	{ BARGETON.
	DREYFUS (G.)		{ PARROT.
Pathologie médicale.	FAUVERT.	Physique médicale .	DJOURNO.
	GARCIN.	Thérapeutique Agr.	BROUET.
	HAMBURGER.	ch. déns.	
	KOURILSKY.		
	LAMY.		
	LENÈGRE.		
	MARCHAL.		
	MAURIC.		
	{ SOULIE.		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS
 RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS
 MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*),
 HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*),

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
 CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Cliniq. chirurgicale.	{ AMELINE.	Clinique médicale ..	{ BARIETY.
	BASSET.		BOULIN.
	DE GAUDART		CHEVALIER.
	d'ALLAINES.		COSTE.
Cliniq. obstétricale .	F. BRENTANO.	Clinique O.R.L.	{ DE GENNES.
	GATELLIER.		{ HAGUENEAU.
	MENEGAUX.		{ MOLLARET.
	{ ECALLE.		{ MOUQUIN.
Clinique ophtalmol. .	LACOMME.		{ TURPIN.
	RENARD.		{ HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS
 Radiologie LEDOUX-LEBARD.

MM.

Secrétaire de la Faculté. J. MOREL.
 Secrétaire-adjoint M. BRISSAUD.
 Bibliothécaire en Chef.. A. HAHN.
 Bibliothécaires M^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

in memoriam

A MA MÈRE

in memoriam

A MA FEMME

*En témoignage de mon
profond amour.*

A MON FRÈRE

*Dont l'affection m'a tant
aidé dans des moments si
durs.*

A MON BEAU-PÈRE

in memoriam

A MA BELLE-MÈRE

*Qui m'a accueilli comme
son enfant.*

A MES BEAUX-FRÈRES

A MES BELLES-SŒURS

A MES AMIS NICOLAS, ROGER ET RENÉ

*Dont la chaude amitié m'a
accompagné jusqu'à ce jour.*

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRÉ

Professeur de la Clinique Médicale des Enfants
à l'Hôpital des Enfants Malades
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Il a bien voulu nous faire le très
grand honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse, après avoir
été l'instigateur de notre vocation
pédiatrique.*

*Que ce travail soit pour lui une
faible part de notre reconnaissance.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN BERNARD

Professeur Agrégé des Enfants Malades

*Il nous a inspiré le sujet de cette
thèse après nous avoir prodigué ses
utiles conseils et nous avoir entouré
de son amitié.*

*Qu'il nous permette de lui ex-
primer ici toute notre reconnais-
sance et notre plus profond respect.*

A M. LE PROFESSEUR JACCOTTET (de Lausanne)

Professeur de Pédiatrie

Il nous a accueilli dans son service, nous a permis de travailler sous sa haute autorité.

En témoignage de notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAYANI

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Depuis toujours, il a su nous guider de ses précieux conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond attachement.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
ET DES HOPITAUX

A NOS MAITRES
DE L'HOPITAL D'ARGENTEUIL

A MES NOMBREUX CAMARADES

INTRODUCTION

Dès sa découverte en 1948, les auteurs ont étudié l'action de la vitamine B₁₂, d'une part sur le développement des micro-organismes en présence de milieux synthétiques appropriés — base même de sa découverte — d'autre part sur la croissance expérimentale de différentes sortes d'animaux. Les résultats obtenus ont autorisé les cliniciens à essayer son action particulièrement en pédiatrie.

Les observations ayant trait à ces effets étant encore rares, il nous a paru intéressant d'exposer nos résultats obtenus dans 10 cas d'hypotrophies chez des enfants que nous avons suivis à la consultation du professeur agrégé Jean Bernard, à l'Hôpital Herold et aux Enfants Malades.

Aussi modique que soit notre contribution, nous nous attacherons à situer la vitamine B₁₂ dans le cadre général des facteurs de croissance, compte tenu des résultats expérimentaux et de nos cas.

Nous parlerons successivement de la place que la vitamine B₁₂ doit occuper dans le traitement de l'anémie pernicieuse de Biermer Addison, de ses modes d'obtention, sa composition, ses propriétés chimiques, physiques et biologiques.

Ensuite, nous essaierons de préciser le rôle qu'elle peut jouer comme facteur de croissance en la comparant aux différentes vitamines du groupe B et surtout de l'acide folique et au facteur de pro-

téine animale. Nous exposerons son action sur les micro-organismes, les animaux.

Après avoir parlé des observations antérieures sur la croissance des enfants, nous ferons cas de nos 10 observations personnelles et leurs discussions.

Puis nous chercherons la place que l'on peut attribuer à la vitamine B₁₂ dans le groupe des facteurs de croissance, y compris des antibiotiques.

HISTORIQUE

A) TRAITEMENT DE L'ANÉMIE D'ADDISON-BIERMER

Depuis les travaux de Rickes, Shorb et West d'une part, de Lester Smith et Ungley d'autre part, il a été prouvé que la vitamine B₁₂ avait une action primordiale dans le traitement de la maladie de Biermer-Addison.

Avant d'arriver au résultat qui faisait que quelques microgrammes d'une substance cristallisée rouge arrivaient à guérir l'anémie de Biermer, il y avait un long chemin parcouru depuis que :

Whipple en 1920, étudiant l'action des extraits de foie sur l'anémie hémorragique expérimentale, avait attribué cette action à un « secondary anemia factor ».

Minot et Murphy, en 1926, l'eurent expérimenté avec succès à des doses quotidiennes considérables en clinique humaine.

Gännslen et Cohn eurent préparé des extraits injectables de foie plus ou moins purifiés actifs à des doses beaucoup moindres.

Castle eut émis tout un nouveau système de la physiopathologie de l'anémie et de son traitement.

Hogan et Parrot eurent isolé un facteur qui, par sa carence chez le poulet, entraînait un arrêt de croissance avec développement d'une anémie macrocytaire ; ils appelèrent ce facteur vitamine Bc ; la synthèse fut faite par Angier et ses collaborateurs en 1945. Les espoirs issus de cette thérapeu-

tique dans l'anémie de Biermer s'envolèrent rapidement dès que l'on eut conscience que cet acide folique (extrait des feuilles d'artichaut) aggravait le syndrome neuro-anémique de la maladie de Biermer.

Briggs eut trouvé les vitamines B₁₀ et B₁₁ différentes de l'acide folique par le plus ou moins grand nombre de molécules d'acide glutamique dans sa composition.

Avril 1948 devait être la date décisive. C'était tour à tour Rickes et ses collaborateurs aux Laboratoires Merck, Lester Smith aux Laboratoires Glaxo, Wijmenga un peu plus tard aidé de Reichstein aux Laboratoires Organon ; enfin, Ellis, Petrow et Snook qui faisaient part de la découverte de la vitamine B₁₂. Dès les premiers résultats cliniques obtenus, on s'aperçut qu'on avait découvert là le ou un des principes antipernicieux spécifique dans la maladie d'Addison-Biermer.

B) ISOLEMENT DE LA VITAMINE B₁₂

La progression des travaux des chercheurs avait, depuis toujours, été singulièrement entravée par le fait qu'il était très difficile, sinon impossible, d'obtenir expérimentalement une anémie mégalo-blastique superposable à celle de l'homme.

Le point de départ de la fructueuse découverte de Rickes réside dans le fait que Mrs Mary Shorb découvrit que le micro-organisme lacto-bacillus lactis dörner était sensible aux extraits purifiés de foie. Bien plus, son développement était proportionnel à la purification même de ces extraits hépatiques. Rickes donc montra que cette nouvelle vitamine était susceptible d'agir puissamment à des

doses de quelques microgrammes. L'activité de la vitamine B₁₂ appelée aussi facteur I.L.D. (lacto-bacillus lactis dörner) fut testée par rapport à une préparation sélectionnée concentrée de foie arbitrairement considérée comme 1.000 unités LLD/mgr. Celle de la vitamine B₁₂ est 11 millions unités LLD/γ.

Huit jours après Rickes, Lester Smith annonçait avoir découvert par chromatographie à partir de foie de bœuf et d'un extrait antipernicieux de foie protéolysé, deux pigments rouges très actifs dans la maladie de Biermer-Addison. Il avait obtenu des pigments jaunes très mobiles en bas de la colonne, des pigments bruns au sommet et des pigments rouges représentant le principe actif antipernicieux en position intermédiaire.

Par passage sur colonne d'amidon, l'auteur, dans cette fraction rouge, arrivait à dissocier deux facteurs : certains pigments peu mobiles, d'autres plus (retirés du foie protéolysé). Il lui semblait bien que les uns étaient issus des autres par protéolyse. Opérant ensuite par précipitations fractionnées sur SO⁴ (NH⁴)², Smith obtint des cristaux rouges extraits avec de l'acétone hydratée. Les dernières purifications lui permettaient d'éliminer proline, hydroxyproline, leucine, acide glutamique, acide para-aminobenzoïque.

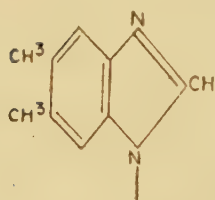
C'est à partir de 4 tonnes d'extraits de foie que Lester Smith obtint 1 gramme de cette substance active à des doses variant de 0,3 à 0,6 microgramme. Par action bactérienne, il obtint plus tard une purification encore plus poussée. Cliniquement, ses travaux furent contrôlés par Ungley, tant sur les signes hématologiques que neurologiques de la maladie de Biermer ; ceux de Rickes le furent par West, Ellis, Petrow et Snook d'une part, Wijmenga et Reichstein

d'autre part retrouvèrent le même produit cristallisé rouge.

C) COMPOSITION DE LA VITAMINE B₁₂ SES PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

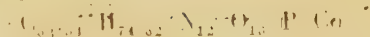
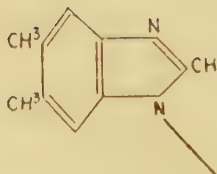
Elle est du même groupe que l'aneurine, la riboflavine, les vitamines PP et B₆, la biotine, l'acide para-aminobenzoïque, l'acide panthoténique, et les facteurs B₁₀ et B₁₁ étudiés par Briggs dans la croissance du poulet.

FORMULE DE FOLKERS



Ou formule brute $C_{61.64} H_{83.90} N_{14} O_{13} P Co$

FORMULE DE WINTROBE



La formule de Folkers avait été la première admise, celle de Wintrobe fait état de la découverte des vitamines B_{12a} et B_{12b}. Ce sont spécialement les équipes de Rickes et d'Ellis qui étudièrent la structure chimique de la vitamine B₁₂ dont le poids moléculaire est aux environs de 1.600.

Brink et ses collaborateurs établirent que le rapport phosphore cobalt était égal à 1, tandis que Lester Smith l'égalait à 3/1. Le Goff montra combien ce cobalt, retrouvé sous forme de traces dans les terres arables, les tissus végétaux et les organes animaux, avait de l'intérêt. C'est 1 des 25 éléments métalloïdes et métaux entrant dans la composition normale de la matière vivante.

L'hydrolyse acide donne un phosphate, mais pas d'acides aminés, et après fusion alcaline on obtient des produits qui virent au rouge avec le réactif d'Ehrlich, ce qui traduit l'existence de noyaux pyrrolo et pentagonaux contenant de l'azote.

Certaines de ses fractions obtenues par hydrolyse, les 5-6 diméthylbenziminazoles furent reconnus par Folkers pour avoir une action identique à la vitamine B₁₂.

Le cobalt — dont Le Goff rappelait la fonction de résistance dans les infections d'une part, celle de substitution au radium dans le traitement du cancer après l'avoir soumis aux effluves de la pile atomique d'autre part — a une action hématopoïétique certaine déterminant une polyglobulie chez le rat (Jean Bernard, Waltner), le chien (Mascherpa) et le lapin (Kleinberg).

Sa carence entraîne par ailleurs chez les ruminants une maladie (coast disease) connue surtout en Australie et en Nouvelle-Zélande. C'est une anémie grave avec ataxie se rapprochant ainsi de l'anémie

pernicieuse humaine et améliorée par l'ingestion de cobalt.

Nombreux sont les auteurs qui ont cru que la couleur rouge de la vitamine B₁₂ était due au cobalt. Duchesne le conteste en disant que la vitamine B₁₂ a un fort pouvoir colorant.

Chargaff y a découvert un acide nucléinique sans purine, pyrimidine ni desoxyribose et des complexes aminés. Il y a pour eux deux molécules de dérivés aminés (2 amino, 1 propanol) par molécule de phosphore.

Rickes et Folkers, Holiday et Petrow firent part le même jour au Congrès de Cambridge du rapprochement qu'il convient de faire entre vitamine B₁₂ et riboflavine.

Propriétés chimiques

Selon la pureté de la préparation de la vitamine B₁₂ initiale, par ébullition avec l'acide chlorhydrique normal pendant une heure, on peut extraire un nouveau produit par solubilité dans le γ -butanol dont le poids diminue de 2 à 4 fois.

L'autoclave pendant 15 minutes à 120° ne modifie pas l'activité de la vitamine B₁₂. Pourtant, d'autres auteurs ont montré que les modifications du spectre et de l'activité biologique montrent une perte de l'ordre de 4,6 à 10,4 %, après un passage de 30 minutes à l'autoclave à 115° à 4 < pH < 7.

Des échantillons moins purs sont beaucoup plus altérés (13,4 à 39,9 %) et ceci à 9 < pH < 12.

Une solution de soude caustique centinormale à la température ambiante diminue de 20 % son activité après 40 minutes, 45 % après 6 heures, 95 % après 95 heures. L'acide chlorhydrique centinormal à froid l'inactive dans les proportions de 15 % après

40 minutes, 75 % après 6 heures, 89 % après 95 heures.

Par hydrogénation catalytique à l'air par le platine, Folkers a obtenu la vitamine B_{12a} cristallisée moins active biologiquement comme cliniquement que la vitamine B₁₂.

Folkers a réussi à différencier vitamines B_{12b}, c, d et vitamine B₁₄ que Norris et Majnarich ont expérimenté en lui trouvant une haute activité de prolifération tissulaire *in vitro* et hématopoïétique *in vivo*.

D) PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Du point de vue physique, les différentes vitamines B₁₂ se rangent dans le même groupe.

La vitamine B₁₂ fut d'abord obtenue sous forme d'un solide amorphe rose, puis sous forme de fines aiguilles rouge foncé ou d'une poudre cristalline.

Le composé anhydre est fortement hygroscopique et exposé à l'air il peut absorber 12 % d'eau environ, tandis qu'Hartley pense qu'il est soluble dans l'eau dans une proportion d'1 %. Son pouvoir rotatoire varie entre $[\alpha]_D^{150}$ et 200° . Les indices de réfraction sont :

1) Pour la vitamine B₁₂ isolée du foie :

α 1,616	β 1,652	γ 1,664
----------------	---------------	----------------

2) Pour la vitamine B₁₂ isolée du streptomyces griseus (Rickes) :

α 1,619	β 1,649	γ 1,659
----------------	---------------	----------------

Les cristaux perdent leur couleur rouge à environ 212° pour le composé issu de streptomyces gris-
seus pour devenir noirs, tandis que pour la vitamine B₁₂ issue du foie la température critique se situe entre 210 et 220°.

Les points de fusion sont pour l'un et pour l'autre 320° et 300° respectivement.

En solution, la vitamine B₁₂ est très soluble dans l'alcool absolu, l'acétone à 80 %, les solutions salines, l'acide acétique cristallisé mais insoluble dans l'éther et le chloroforme, pas stable en présence d'eau oxygénée, bisulfite de sodium, chlorhydrate de cystéine, acide ascorbique, hydroquinone, acide thioglycollique (Hartley). En présence de 0,5 % de phénol pendant 6 semaines, il n'y a aucune perte de l'activité. Les solutions injectables de vitamine B₁₂ contiennent 0,5 % de phénol ou 0,3 % de crésol à 4,5 < pH < 6,5. Au spectre, les solutions tamponnées à des pH 4 et 7 sont très modifiées par exposition au soleil pendant quelques jours. On l'identifie au spectrophotomètre dans une cellule de Quartz, l'eau servant de témoin, et on obtient des raies d'absorption de 278 et 361 mμ avec un écart de ± 1 mμ) et de 548 mμ (avec un écart de ± 4 mμ).

Les rapports des valeurs d'absorption sont ainsi les suivants :

$$1,88 > \frac{d_{361}}{d_{278}} > 1,65$$

$$3,45 > \frac{d_{361}}{d_{548}} > 2,83$$

Le spectre des solutions de vitamine B₁₂ pure dans du sérum physiologique salé pendant 12 mois

dans des boîtes de carton à la température de la chambre montre leur stabilité.

On peut identifier également la teneur des solutions par action du bisulfite de potassium en milieu aqueux. En ajoutant une goutte de phénol sulfonephtaléine et de la soude décinormale, on obtient une coloration rose qui vire au rouge en présence d'acétate de sodium, d'acide acétique dilué et de sel nitrosé R. Cette coloration rouge persiste en présence d'acide chlorhydrique.

C'est là un moyen de doser colorimétriquement le cobalt, ce qui montre la présence de 4 % de cobalt dans les cristaux séchés à vide à 56°.

Mise dans un micro-exsiccateur approprié, la vitamine B₁₂ ne doit pas perdre plus de 12 % de son poids initial et on calcule le pourcentage de vitamine B₁₂ pure grâce à la formule

$$\frac{d \ 361}{d \ 0,207} \times \frac{1}{\text{poids échantillon (mg/10 cc)}} \times \frac{100}{(100 - \text{perte par dessiccation})}$$

Le maximum d'absorption en UV est donc à 361, auquel correspond le coefficient d'extinction de 207. On calcule ainsi facilement la concentration en B₁₂ par µg/cc à l'aide de la formule

$$\frac{d \ 361}{d \ 0,207} \text{ (Forjaz)}$$

L'ultracentrifugation a montré que le poids moléculaire est inférieur à 10.000. Par ébullioscopie, Folkers l'a trouvé très voisin de 1.500.

L'analyse du spectre d'émission montre du cobalt et du phosphore et permet de considérer ce corps comme un complexe métallo-organique du cobalt dans lequel les 6 valences du cobalt lient les groupements organiques différents. Rickes et ses collaborateurs attribuaient, nous l'avons vu, la couleur du produit au cobalt qui a un rôle essentiel dans la nutrition et le traitement des anémies (Underwood).

Les solutions de vitamine B_{12} ne doivent pas être stérilisées à chaud.

Par les réactions de la cyano-cobalamine, Kaczka a été amené à découvrir de nouvelles réactions permettant de distinguer vitamine B_{12} et vitamine B_{12a} par la différence de leurs spectres d'absorption plus que par leurs réactions chimiques.

Aussi bien, Brink et ses collaborateurs montrent que la différence tient essentiellement dans le fait que le groupe cyano est lié à l'atome de cobalt dans la vitamine B_{12} contrairement à la vitamine B_{12a} .

Le spectre d'absorption de la vitamine B_{12} et de la B_{12b} se ressemblent dans leurs caractères généraux, mais diffèrent considérablement dans la position et l'amplitude de certains caractères particuliers. En effet, si l'on traite les deux produits par un ion cyanure en solution aqueuse, on obtient un complexe pourpre avec les deux produits dont le spectre est très différent de B_{12} et B_{12b} , mais après séparation de l'ion Cn , B_{12} revient à son état normal, tandis que B_{12b} revient à un état très peu différent de B_{12} .

E) ORIGINES DE LA VITAMINE B₁₂

Les premières recherches de Rickes, L. Smith, Reichstein, Ellis et Wijmenga avaient extrait la vitamine B₁₂ du foie. Dès 1949, Rickes l'isolait des résidus de culture du streptomyces griseus, d'où l'on extrait la streptomycine (Waksman). Son action était de $11,7 \times 10^6$ µg. sukr L.L.D. Récemment, elle fut découverte dans des bouillons de streptomyces Aureofaciens.

Mais on la trouve dans les fèces de mouton, les solutés de poissons, les extraits glandulaires (Lewis), le streptomyces antibioticus, roseochromogenus, le mycobacterium symegmatio, le lactabacillus arabinosus, le bacillus subtilis (Duchesnay), la caséine, les muscles de porc et de bœuf, les herbes du Kentucky (Hartman), le rectum du cheval (Wilkinson) où existerait un micro-organisme susceptible de synthétiser la vitamine B₁₂.

Selon Schuster, on en trouve en ordre décroissant dans un précipité acide obtenu à partir du fumier de vache digéré par la papaïne, la farine de poisson, le blanc et le jaune d'œuf, l'extrait alcoolique de petit lait oxydé par MnO₃k, l'huile extraite de fèves de soja, la gélatine, la zeine.

Quantitativement, on la retrouverait dans certains produits naturels en γ par 100 g. de produits frais.

Bouillon de streptomycine	1,5
Chair de poisson	1,3
Muqueuse d'estomac de porc	traces
Jus de tomate	traces
Contenu du rumen du mouton	1,25
Caséine brute	0,3

Lait de vache entier	traces	°
Lait de vache écrémé	traces	
Jaune d'œuf	14	
Foie de bœuf frais	15	
Rein de bœuf cuit	20	
Beefsteak	2	
Langue de bœuf cuite	3	
Foie frais de poulet	11	
Viande de mouton	3	
Viande de veau	2	
Viande de cheval	3,4	
Poudre de foie sec américain	100	
soit 1 γ par ampoule		
de 5 cc. en solution		
à 20 %		

Noër croit qu'une synthèse importante peut se faire à partir du bacillus subtilis et de la corynebactérie non pathogène de l'estomac du porc. C'est pour lui l'occasion d'émettre une théorie étiologique de la maladie de Biermer.

F) PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

1. Propriétés générales

Nous avons rangé dans ce cadre tout ce qui ne relevait pas de l'action de la vitamine B₁₂ comme thérapeutique des maladies sanguines et comme facteur de croissance.

a) Action antitoxique :

1) CCl₄. — Popper a trouvé que 15 γ par 100 grammes de poids protégeait le rat contre la dégé-

nérescence grasseuse due au tétrachlorure de carbone.

Hushett a étudié lui aussi l'action expérimentale de la vitamine B₁₂ sur la dégénérescence grasseuse, l'action hydropique et la déplétion d'acide cytoplasmique ribonucléinique de rats traités par une dose unique buccale de CCl 4.

Si l'administration du toxique est prolongée, le traitement par la vitamine B₁₂ échoue, dans tous les cas d'ailleurs chez le rat la vitamine B₁₂ agit comme facteur de croissance. Il y a même selon Hushett réversibilité des altérations hépatiques par traitement prolongé à la vitamine B₁₂.

2) *Antithyroïdiens*. — Meites ajoutant de la vitamine B₁₂ cristallisée à la dose de 40 à 80 µg kg. à la ration de jeunes rats n'a pas trouvé ni augmentation de la thyroïde, ni modifications de la fonction thyroïdienne.

Meites donne du Thiouracile qui diminue la synthèse de l'hormone thyroïdienne et stimule la production d'hormones thyrotrophiques à des rats mâles à des doses variant de 4 à 8 % de leur poids. Il ajoute pendant 30 jours des doses de vitamine B₁₂ variant de 2,4 à 80 µg kg.; il remarque que la vitamine contrebalance parfaitement l'action inhibitrice du Thiouracile sur la croissance et il en déduit que la vitamine B₁₂ semble pouvoir provoquer la croissance normale de rats atteints d'hypothyroïdisme.

Par contre, Ershoff a montré que chez des rats non adultes mâles soumis à des doses massives de thyroïde et à une ration purifiée où la caséine représente le facteur protéinique, on notait un retard marqué du poids total et des organes génitaux. Les effets sont complètement inversés par l'administra-

tion de résidus de foie et non par celle de vitamine B₁₂ cristallisée.

3) *Glycine*. — Menge s'est servi de poussins recevant un régime pauvre en vitamine B₁₂ et 0,1 ou 4 % de glycine comme témoins; d'autres, tout en ayant les mêmes doses de glycine, recevaient 0,3 à 30 µg. par kilo de vitamine B₁₂. La mortalité est très élevée chez les poussins qui reçoivent 4 % de glycine sans vitamine B₁₂; il suffit de 3 µg de B₁₂ pour surmonter l'action inhibitrice de la glycine. La vitamine B₁₂ interviendrait selon Menge dans le métabolisme de la glycine.

b) *Action lipotrope* :

Elle est niée par Mac Cormick dont les expériences ont porté sur les extraits de foie, la choline et la vitamine B₁₂. Elle est reconnue par György à condition d'être donnée per os et tout en reconnaissant que la méthionine est plus active; or, il apparaît que la vitamine B₁₂ est intéressée dans la formation et l'activation du système générateur de méthionine (Oginsky).

c) *Action liée à son pouvoir cyano-cobaltique* :

La vitamine B₁₂ même à hautes doses, soit par voie intramusculaire, soit per os, n'améliore pas le « coast disease ». On s'était demandé en effet si on ne pourrait expliquer l'action du cobalt à des doses de un milligramme par jour par la synthèse de la vitamine à partir des bactéries du rumen. L'ion cobalt à la dose de 1 µg/ml a une action nulle sur L.L.D., tandis que la vitamine B₁₂ a la moitié de

son activité maximum à 0,0000 13 $\mu\text{g/ml}$. Il est intéressant de rapprocher ces faits de l'accroissement (2 à 4 fois) de l'activité de la Pénicilline par adjonction de 0,1 à 10 parties de cobalt (Strait).

Caujolle a montré le rôle catalytique du cobalt dans la synthèse de l'hémoglobine.

d) *Action cancerigène :*

Day et ses collaborateurs ont prouvé que la vitamine B_{12} augmentait considérablement l'influence cancerigène du p. diméthyl amino azobenzène chez les rats carencés en méthionine.

e) *Toxicité du produit :*

Traina s'est servi de souris qui reçurent 7,5, 15 et 30 μg de vitamine B_{12} sous-cutanée et dans le péritoine.

La dose de 30 μg même sous-cutanée est pour lui toujours mortelle, 15 μg entraîne la mort dans 20 % des cas, tandis que 7,5 μg n'entraîne jamais la mort.

Par contre, 12 cobayes reçurent 5 μg de vitamine B_{12} par jour pendant 21 jours, puis 15 μg dans le péritoine; après 37 jours, Traina ne remarqua aucune action toxique.

Schuster dit que la vitamine B_{12} n'a aucune toxicité ni aucun effet nuisible sur le système gastro-intestinal des rats traités.

Winter et Hushett ayant aussi utilisé des doses très importantes de vitamine B_{12} très purifiée sans accident sont également de cet avis.

Nous pensons pouvoir nous permettre de soulever l'hypothèse d'une hypervitaminose B_{12} possible dont les symptômes nous sont encore inconnus.

f) *Actions diverses :*

Certains auteurs ont reconnu à la vitamine B₁₂ une véritable action antihistaminique.

Ott a réduit la fréquence et l'importance des lésions du gésier chez des poules soumises à un régime favorable à leur apparition.

Certains auteurs (Gakenheimer) ont noté une action destructrice de l'acide ascorbique sur la vitamine B₁₂ en se servant de quatre séries de solutions stérilisées par filtration et isolées dans des ampoules scellées à la flamme.

En effet, en se servant du L.L.D. comme test, il y avait à une température de 28 à 30° pendant 24 heures plus de 50 % de décomposition de vitamine B₁₂, tandis que les solutions témoins ne perdaient pas de leur valeur; d'ailleurs, selon cet auteur, la décomposition était indépendante de la concentration en vitamine C et l'adjonction de 0,5 % de phénol n'améliorait rien. Par contre, Stokstadt affirme que l'acide thioglycolique et l'acide ascorbique protègent la vitamine B₁₂ contre la destruction dans l'autoclave.

2. *Action de la vitamine B₁₂ dans les maladies sanguines*

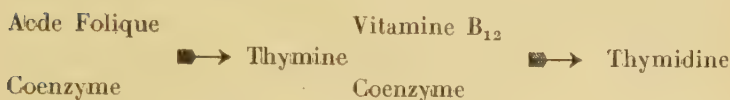
a) *Maladie de Biermer :*

L'indication majeure de la vitamine B₁₂ est et reste l'anémie d'Addison Biermer; son action est tout aussi probante sur les signes hématologiques (West, Bickel, Coudier, etc...) que neurologiques (Ungley). Seulement, il faut « frapper plus fort »

dans les syndromes neuro-anémiques (Chevallier) à l'inverse de l'acide folique qui semble pouvoir les aggraver (Berry et Spies).

La vitamine B₁₂ issue du streptomyces griseus a une action aussi bonne (West, Erf, Kinnear, Kimmerner). Son action semble être rendue par l'équation

Facteur extrinsèque :



Elle est 50 fois plus active par voie parentérale que par voie buccale. On la retrouve dans les selles des sujets malades ou non, ce qui fait croire à Bethel qu'elle est synthétisée par des saprophytes intestinaux.

Hall et ses collaborateurs rappellent qu'un gamma de vitamine B₁₂ est l'égal d'une unité USP d'extrait de foie ou de muqueuse gastrique (l'unité USP est aux U.S.A. la quantité minima d'extrait de foie susceptible de déclencher une réaction hémato-logique et clinique chez le Biermerien).

Ils pensent comme Castle que l'action de la vitamine B₁₂ ne se ferait que par adjonction de suc gastrique normal. C'est l'union des deux qui favoriserait l'éclosion d'un troisième facteur qui serait le principe antipernicieux lui-même. Wolf pense lui aussi que le facteur intrinsèque servirait à l'absorption de vitamine B₁₂ à très faibles doses.

Dyke a pensé et montré que la synthèse de la vitamine B₁₂ se faisait dans le colon chez l'homme, dans la panse du cheval et du mouton par synthèse bactérienne intestinale; certains bactobacilles intestinaux pourraient même, selon lui, produire la vita-

mine; il semblerait donc que dans le grêle du Biermerien, la portion alimentaire contenant de la vitamine B_{12} n'est pas absorbée (Jaca). Castle d'ailleurs identifie vitamine B_{12} et facteur extrinsèque et une substance isolée du cardia de l'homme et de la muqueuse pylorique du porc serait le facteur intrinsèque.

Quoi qu'il en soit — d'après le schéma donné plus haut — dans la maladie de Biermer, l'acide folique semble être nécessaire à la synthèse d'une base pyrimidique, la thymine indispensable à la construction de la molécule d'hémoglobine, car l'administration de thymine compense partiellement les effets de la carence en acide folique.

La vitamine B_{12} interviendrait dans la conversion de la thymine en thymidine directement utilisée dans la synthèse de la molécule de porphyrine. L'hyperprotoporphyrurie globulaire provoquée par la vitamine B_{12} est due, selon Benard, à une accélération de la synthèse de ce pigment.

Creyssel en arrive à écrire qu'il semble que l'hématopoïèse normale normoblastique nécessite la présence simultanée de deux facteurs : acide folique et vitamine B_{12} , qui peuvent se compenser partiellement, mais non entièrement.

b) *Autres maladies sanguines :*

— Anémie à mégalo blastes des nourrissons (Mc Pherson).

— Sprue tropicale (Dubary). Albahary.

— Les anémies hyperchromes en général, mais ce fait est nié de temps à autre (Bernard et Launay : anémie au lait de chèvre).

— L'anémie macrocytique nutritionnelle (Spies).

Ne citons que pour mémoire :

- la sclérose en plaques (Lereboullet) ;
- la poliomyélite ;
- l'érythodermie chronique exfoliatrice (Van Eckchaute).
- les polynevrites (Menof) ;
- la douleur de la névropathie alimentaire (Bean) ;
- l'acrodynie.

3) Action de la vitamine B_{12} dans la croissance

Ce chapitre étant notre travail même, nous ne nous y étendrons pas, mais noterons à nouveau que la vitamine B_{12} a été découverte grâce à son action sur le développement d'un micro-organisme : lactobacillus lactis dornier (Shorb) et que cela reste son procédé de mesure.

ACTION DE DIFFÉRENTS CORPS — ET PRINCIPALEMENT DU GROUPE VITAMINIQUE B — SUR LA CROISSANCE

A) ACTION SUR LES MICRO-ORGANISMES

Depuis longtemps déjà les auteurs ont étudié dans des pays où les seuls protides ingérés étaient d'origine végétale, le rôle substitutif que pouvaient jouer certains acides aminés.

Aschkenazy rapporte qu'en 1933, Mapson signale qu'un régime synthétique apparemment complet contenant de la caséine purifiée peut être amélioré par le foie, alors que la levure est inefficace. En 1932 déjà, « The bureau of dairy industry » avait signalé qu'il existait un facteur de croissance dans le lait appelé « nutriment X ».

Dès 1939, la découverte de nouveaux facteurs faisant partie du complexe vitaminique B, groupe de l'acide folique, élargissait singulièrement les possibilités de recherche de facteurs de croissance agissant sur le *lactobacillus casei* et le *streptococcus faecalis* (Motta).

En 1940, Snell et Peterson démontrèrent qu'il existait un facteur de croissance agissant sur le *lactobacillus casei*, abondamment représenté dans les levures et les extraits solubles de foie. Un concentré de ce facteur fut obtenu par adsorption sur norite et récupération postérieure; d'où le nom de « norite

cluate factor ». C'est une substance thermolabile, apparentée aux purines.

A partir d'extraits solubles de foie, ce facteur fut obtenu à l'état pur par Hutchings et Peterson qui montrèrent qu'il ne contenait pas de nucléotide dans sa molécule et qu'il exerce une action biologique certaine et identique sur *str. faecalis* et *lact. casei*.

Pour Stokstadt pourtant un produit issu du foie, adsorbé sur norite et récupéré sur hydroxyde d'alumine, présente une réaction de Bial positive et est donc un nucléotide. Williams a nié l'identité entre le facteur de Stokstadt et celui de Snell.

Mitchell et ses collaborateurs trouvèrent, à partir de la feuille d'épinard, un produit plus actif sur *str. faecalis*; ils l'appelèrent *acide folique*.

Hartman reprenant les expériences antérieures de Mapson découvre dans le foie un facteur de croissance pour le rat exclusivement nourri avec de la farine de soja comme source de protéines; c'est le facteur « *nutrient X* ».

Tous ces facteurs de croissance différents de noms, assez semblables d'effets, furent dosés par des tests microbiologiques.

L'intensité de croissance des micro-organismes est vérifiée par un turbimètre ou un colorimètre photo-électrique, après un nombre d'heures déterminé depuis l'addition au milieu de culture de la substance à examiner (Landy et Dickens).

C'est à Snell et Mitchell que revient le mérite d'avoir su montrer que la thymine peut être substituée à l'acide folique comme facteur de croissance pour le *str. faecalis*.

Mills, Briggs et Elvehjem guérissent une anémie alimentaire du poussin avec le facteur obtenu sur norite. Ils soutenaient ainsi l'identité entre ce facteur et la vitamine « *Bc* ».

Keresztesy et Rickes ne sont que partiellement de cet avis, puisqu'ils leur découvrent des actions non symétriques sur le développement des divers micro-organismes.

Briggs isola bientôt du foie deux facteurs nécessaires au poulet pour maintenir constant son taux d'hémoglobine, obtenir la formation et le développement des plumes. Le facteur essentiel pour la formation des plumes fut appelé vitamine B₁₀ et le facteur de croissance B₁₁; les deux facteurs empêchent d'ailleurs une anémie macrocytaire et leucopénique.

Elvehjem ne tarda pas à montrer une analogie évidente entre vitamine M, acide folique et xanthoptérine; en effet, l'acide folique guérit facilement la carence en vitamine M du macaque, la xanthoptérine en diminue les effets (Trotter).

Dans les carences foliques, O'Dell et Hogan emploient avec succès un composé cristallisé acide extrait du foie très actif sur lact. casei : la vitamine Bc. Hutchings et Stokstadt emploient un résidu de fermentation microbienne : « facteur de fermentation ».

Mitchell et Motta montrèrent que l'acide folique pouvait voir sa formule perturbée avec formation de nouveaux corps, voisins peu ou prou de la xanthoptérine.

Keresztesy introduit une nouvelle idée, celle que l'acide folique comme tous les autres facteurs précédemment étudiés pouvaient être synthétisés par différents micro-organismes et en particulier le str. faecalis.

En effet, Stokstadt et Larsen trouvèrent que les entérocoques qui ont besoin du facteur de Keresztesy variaient sensiblement durant sa transformation en acide folique, sauf en présence de glucides fermentescibles à un pH alcalin.

L'activité de la thymine et de l'acide folique peuvent se comparer (Snell et Mitchell), sont quantitativement différentes (Stokes), ce qui s'explique puisque l'acide folique semble bien être le coenzyme intervenant dans la synthèse de la thymine. C'est ce que pense également Hitchings qui inhibe la croissance de lact. casei par du bromouracil en présence de thymine, par du nitrouracil en présence d'acide folique.

Il nous est difficile de statuer quels rapports existent entre facteur absorbé sur norite, facteur de Stokstadt, de Keresztesy, vitamine Bc, vitamine M et xanthoptérine. Toujours est-il qu'en clinique humaine, aucun ne fut essayé.

B) ACTION SUR L'ANIMAL

Au laboratoire, différents auteurs ont expérimenté avec les facteurs à base de « vitamine B » sur l'animal. Cary et Hartman ont montré que le facteur « nutriment X » était essentiel pour la croissance, la reproduction et la lactation des rats au laboratoire. Donnant à des rats une nourriture à base de vitamine B synthétique, Elvejhem trouva dans le foie une substance nécessaire à la croissance optima de ces rongeurs. Bosshardt expérimenta le même fait sur des souris grises.

Nestler a découvert dans le fumier de vache séché une substance qui — donnée aux poules — augmente la production et l'éclosion des œufs. Donné à des poulets, il active également leur croissance (Hammond).

La viande et la poudre de lait peuvent aussi se substituer au foie pour activer la croissance des animaux (Hartman-Bosshardt). Rubin reconnaît un

certain pouvoir de croissance pour le poulet aux fèces de poule; elles contiennent d'ailleurs une lacterie aerobie contenant le facteur de croissance et dont l'activité microbiologique a été testée et reconnue inférieure aux extraits de foie par Stokstadt.

Pour Zucker, foie, lait, extraits aqueux de poissons, excréments ajoutés à une alimentation exclusivement végétarienne des rats activent leur croissance; il croit à l'existence d'une substance commune : la zoopherine.

Nous avons vu qu'on trouvait la vitamine B₁₂ dans ces différents produits. N'y faut-il voir là qu'une coïncidence. Pourtant, depuis longtemps les extraits antipernicieux de foie ont été reconnus pour activer la croissance de certains animaux au laboratoire.

Elvehjem l'a expérimenté chez le chien et le poulet, Cary chez des rats nourris uniquement de caséine dévitaminée. Aschkenasy est beaucoup moins formel. Avec un régime très balancé contenant toute la gamme des vitamines B, excepté biotine, inositol et vitamine B₁₂ additionné d'un taux de caséine bien déterminé, il n'a obtenu que peu d'incidence sur la croissance de jeunes rats mâles et femelles.

Ses expériences ultérieures, tout en reconnaissant une action anabolique certaine à la vitamine B₁₂ dans la réparation de l'inanition protéique, la considéraient comme inférieure à celle de la méthionine, mais de cela nous reparlerons plus loin.

ACTION MICROBIOLOGIQUE DE LA VITAMINE B₁₂ SUR LE DEVELOPPEMENT DE CERTAINS MICRO-ORGANISMES

I. GÉNÉRALITÉS

Nous avons vu que les extraits de foie d'une part, les extraits antipernicieux d'autre part, avaient été utilisés comme facteurs de croissance. Il aurait été dès lors tentant d'utiliser la vitamine B₁₂ pour cela même.

Or, avant même qu'elle ne soit connue, Mrs M. Shorb annonçait avoir découvert dans le foie une substance dont l'action antipernicieuse était parallèle à son action sur la croissance du micro-organisme *lactobacillus lactis dornier*. La vitamine B₁₂ fut appelée facteur I. I. d. et son activité testée par cette action même par rapport à un extrait de foie standardisé.

Dès lors, Shorb annonça que c'était là le facteur de croissance sur ce micro-organisme le plus puissant. De nombreux spécialistes américains de l'alimentation de la volaille avaient remarqué qu'il existait un facteur stimulant la croissance des poulets; ils l'appelèrent « animal protein factor ». Nous nous efforcerons d'en établir les rapports avec la vitamine B₁₂.

2. ACTION SUR LES « LACTOBACILLUS LACTIS »

Après les essais de Shorb qui trouvait la vitamine B_{12} 1.000 fois plus active sur l. l. d. qu'un extrait de foie, Kocher a cherché à modifier l'oxygénation du milieu dans lequel la vitamine B_{12} agit sur le lactobacillus lactis; il conserve aux milieux leurs produits de base : jus de tomate (Shorb), acides aminés nombreux, glycocolle, vitamines, phosphates et sulfate de cobalt.

Pour Kocher, la vitamine B_{12} a une action effective en anaérobie sur la croissance de L.L.D 175 en présence de jus de tomate et de peptone de Witte; en aérobie, la croissance du micro-organisme se fait en l'absence de vitamine. Pourtant sans peptone Witte, le micro-organisme a besoin de vitamine B_{12} aussi bien en aérobie qu'en anaérobie. L'addition d'acide ascorbique au milieu nutritif supprime les besoins du micro-organisme en vitamine B_{12} . Pour Welch, l'efficacité de l'acide ascorbique tient à son efficience sur les produits d'oxydation de la vitamine B_{12} en trypsine impure.

Winsten trouve que le L.L 313 a besoin de 6 facteurs de croissance différents isolés par chromatographie; 2 au moins se trouvent dans la vitamine B_{12} ; un troisième serait pour lui la thymidine et nous avons vu comment la vitamine B_{12} agissait comme coenzyme dans la synthèse de la thymidine à partir de la thymine. Winsten, par chromatographie en se servant du γ butanol comme phase mobile, est d'ailleurs arrivé à déterminer la teneur des deux facteurs contenus dans la vitamine B_{12} .

Koditschek sur L.L.D., Kitay et ses collaborateurs sur 18 souches de bacilles lactiques, ont étudié et apprécié l'action de la vitamine B_{12} sur le déve-

loppement de ces divers micro-organismes; pour eux, la vitamine B₁₂ remplace la thymidine ou d'autres désoxyribosides dans la plupart des cas très avantageusement.

Les travaux de Shaw complétant ceux de Shive et de Shorb insistent sur la nécessité pour obtenir la croissance optima de l.l.d. d'adjoindre à des milieux de culture spéciaux (caséine en milieu d'hydrolyse acide ou hydrolysate de caséine) du tryptophane, de l'extrait de pomme de terre traité en milieu phénolique et alcoolique et surtout de la vitamine B₁₂. A l'aide de courbes très suggestives, l'auteur démontre l'intérêt réel qu'il y a de remplacer la caséine digérée par l'enzyme de Shive ou le jus de tomate de Shorb. Dans tous les cas, la vitamine B₁₂ a une influence heureuse.

3. ACTION SUR LES AUTRES MICRO-ORGANISMES

a) *Lactobacillus casei* :

Rege en démontre l'importance fondamentale en l'opposant à l'action des substances du groupe de l'acide folique qui est beaucoup moindre.

b) *Lactobacillus Leishmanii* :

Le *Lactobacillus leishmanii* 313 est très heureusement influencé dans son développement par la vitamine B₁₂ (Stokstadt). L'acide thioglycolique inhibe cette réponse de la vitamine B₁₂ par action directe sans doute, puisqu'il est sans action sur la thymidine.

Peeler, dans une étude très fournie, a bien montré le rôle primordial joué par la vitamine B₁₂

dans la croissance de *Lactobacillus leishmanii* (ATCC 4797); le milieu dont se servait Peeler contenait des acides aminés sous forme cristalline comme source d'azote et des filtrats de jus de tomate comme source de facteur de croissance non identifiés.

Skeggs, en se servant du *L. Leishmanii* 4797 a bien montré combien la vitamine B₁₂ purifiée était plus active que l'A.P.F. elle-même plus efficiente que du foie brut. Les acides thiomalique et thioglycolique auraient selon lui une réelle influence dans les phénomènes d'anabolisme protéique, quoi qu'il en soit bien inférieure dans son action à celle de la vitamine B₁₂ (Thompson).

Dyke a d'une part montré tout ce qu'on était en droit d'attendre du potentiel d'action de la vitamine B₁₂ sur L.L.D et *L. Leishmanii*. Cette action n'est pas augmentée par la présence de suc gastrique normal (ce qui s'oppose à la théorie de Castle). Il a découvert la vitamine B₁₂ en plus grande quantité près de la valvule ileo coecale de l'homme, ce qui lui fait penser que la synthèse de la vitamine B₁₂ à partir des aliments est intestinale et bactérienne (notons que l'effet de son traitement des Biermeriens par des extraits purifiés d'intestin a été moyen).

c) *Euglena* :

Hutner a porté ses recherches sur l'*Euglena gracilis* variété *bacilaris*. Il a montré que la croissance de cette algue était dépendante d'une part de facteurs présents dans la caséine isolés par précipitations fractionnées isoélectriques successives. Les extraits de foie sont tout aussi actifs. Le facteur de croissance idéal pour lui est une association de vitamine B₁₂ et de thiamine. Sur la croissance du pou-

let, les auteurs découvrirent une identité d'action entre APF et vitamine B₁₂, tandis que les extraits de foie sont eutrophiques et la thymidine inactive.

Le milieu de culture employé pour la croissance de l'algue était :

	Mg par l. milieu au pH 6,5
PO ⁴ NH ⁴ H ²	800
Citrate, monohydrate k	200
SO ⁴ Mg, 7 H ² O	200
Butyrate de sodium	2.000
Glutamate de monosodium	1.000
Cl ² Ca	100
SO ⁴ Fe, 7 H ² O	20
SO ⁴ Mn, H ² O	6
SO ⁴ Co, 7 H ² O	5
Cl ² Zn	0,8
Mo Na ² O ⁴ , 2 H ² O	1,0
SO ⁴ Cu, 5 H ² O	0,08
Chloride d'aneurine	0,1

Ross s'est servi de la technique de Hutner pour doser la vitamine B₁₂ dans les mines. En effet, la croissance d'Euglena gracilis dans les milieux organiques est influencée par l'injection parentérale de vitamine B₁₂. Cette croissance est d'ailleurs influencée par la température ambiante.

d) *Chlamydomonas* :

Pour la croissance de Chlamydomonas Chlamydogama Bold, Lewin a montré que la vitamine B₁₂ avait une action essentielle.

De son étude sur la croissance, mieux le déve-

la vitamine B_{12} doit être considérée comme un des facteurs les plus puissants. Nous avons déjà eu l'occasion de voir l'identité d'action de la vitamine B_{12} et du facteur de protéine animale. L'étude de l'action de la vitamine B_{12} sur les animaux au laboratoire va nous permettre de préciser cette notion.

ACTION DE LA VITAMINE B₁₂ SUR LA CROISSANCE DE DIFFÉRENTES SORTES D'ANIMAUX

1) ACTION SUR LE POULET, LES ŒUFS, LES POUSSINS

Les premiers Ott, Rickes et Wood signalent l'action de la vitamine B₁₂ sur des poulets dont les mères n'avaient reçu que des protéines végétales ; leurs tableaux montrent en effet que la croissance optima est obtenue avec un régime contenant :

- Caséine : 20 % ;
- Extrait soluble de poisson : 20 % ;
- Vitamine B₁₂ : 0,000,0015 %.

Pour eux, il y a identité d'action de la vitamine B₁₂ (30 gammas par kilo) et de l'APF.

Pour Gillis et Norris, la vitamine B₁₂ réduit la quantité de composés méthylés nécessaires à la croissance du poulet et que l'action de la vitamine B₁₂ est plus rapide et plus importante que celle des dérivés méthylés seuls. Richardson compare deux séries de 17 poulets : les uns recevant 40 γ par kilo de vitamine B₁₂, les autres soumis à un régime contenant lysine, tryptophane et méthionine. Ceux qui reçurent de la vitamine B₁₂ virent leur croissance augmenter dans des proportions de 15 à 20 %.

Nichol, Dietrich et leurs collaborateurs expérimentèrent sur des poulets White leghorn :

Les uns reçurent de la vitamine B₁₂ par voie parentérale; d'autres du réticulogène à 20 unités USP par kilo à la dose de 0,5 USP par jour et par oiseau; les derniers, enfin, des concentrés de poissons (3 % de leur ration).

Avec les concentrés de poissons en solution, la prise de poids est 85 g. Avec le réticulogène, la prise de poids est 86 g.

En ajoutant de la vitamine B₁₂ (0,75 γ par 100 g.), on a un avantage de 47 g.

En ajoutant de la vitamine B₁₂ (1,5 γ par 100 g.), on a un avantage de 88 g.

Si l'on donne la vitamine B₁₂ seule (0,01 γ par 100 g.), prise de poids : 21 g.

Si l'on donne la vitamine B₁₂ seule (0,1 γ par 100 g.), prise de poids : 72 g.

Si l'on donne la vitamine B₁₂ seule (0,5 γ par 100 g.), prise de poids : 79 g.

Ce qui semble bien montrer le rôle de substitution et de supplément joué par la vitamine B₁₂.

Pour Lillie, les résultats obtenus par l'injection pendant 14 jours de vitamine B₁₂ dans les muscles pectoraux du poulet double l'augmentation de poids habituelle. La quantité optima à employer est 2 γ par 100 grammes. Lillie reconnaît là un facteur de croissance les plus efficaces dont il explique l'action grâce à la flore intestinale.

Chez des poussins carencés en acide folique, présentant du tremblement du corps et des ailes, puis une paralysie totale, la vitamine B₁₂ n'agit que comme facteur de croissance.

Les poules soumises à un régime pauvre en vitamine B₁₂ ont des poussins petits et des œufs dont la capacité d'éclosion est moindre. Si l'on ajoute 13 γ de vitamine B₁₂ par 500 grammes de nourriture, on note une reprise de la capacité d'éclosion et une augmentation de réserves de vitamine B₁₂ chez les poulets correspondants (13) (Black).

Pour la croissance du poulet, 0,03 à 0,04 γ par 100 g. est insuffisant pour avoir un résultat probant ; il faut des doses bien plus importantes (Combs).

En carençant des poules en vitamine B₁₂ et en notant les déficiences caractéristiques inhérentes, on a pu essayer de doser la vitamine B₁₂ en en donnant à des poulets (Hemlson et Kon). Les expériences ont été faites à partir d'hexamen (extrait purifié de foie des laboratoires Glaxo contenant de la vitamine B₁₂). Ces essais n'ont pas été couronnés de succès, ce qui laisse toute sa valeur au dosage microbiologique de Mrs Mary Shorb.

La meilleure descendance des poules est assurée quand on associe APF, farine de poisson et vitamine B₁₂ (Duchesnay).

Dans les déjections des poules carencées en vitamine B₁₂ (comme dans la maladie de Biermer), on a décelé un facteur du type de la vitamine B₁₂ probablement synthétisé par des micro-organismes du tube digestif. Ce facteur a d'ailleurs pu être étalonné par rapport à un extrait de foie selon son action sur I. I. d. qui est identique à la vitamine B₁₂ (Mc. Gimvis).

Vitamine B₁₂ et acide ascorbique semble avoir une action synergique sur la croissance du poussin à qui l'on donne une ration semi-purifiée avec ou sans acide folique. Les vitamines B₁₂ et C stimuleraient la synthèse in vivo de l'acide folique dans le

foie de manière plus active que s'ils étaient employés seuls ; à l'inverse, l'acide folique stimulerait la synthèse de la vitamine B₁₂ chez le poussin (Dietrich).

Le rapport vitamine B₁₂-acide folique a pu être vérifié dans le sac embryonnaire d'œufs. En y injectant de l'acide 4 aminopteroyl glutamique, contrairement à l'acide folique, la vitamine B₁₂ est inefficace dans la croissance et l'augmentation des noyaux (Wagley).

La crête du coq et ses testicules sont favorablement influencées par l'injection de vitamine B₁₂, grâce à laquelle ils dépassent largement les animaux contrôle.

2) ACTION SUR LE PORC

Alors que vitamines A, D, E sont sans effets, que manganèse, fer, cuivre, cobalt et zinc à petites doses sont accessoires, la vitamine B₁₂ a une action indéniable sur le porc (Willmann). C'est une action supérieure à l'APF qu'a la vitamine B₁₂ qui pourrait en être un constituant. Chez le porc nourri exclusivement de noisettes, il semble intéressant d'adjoindre des oléagineux à la ration alimentaire, tandis que les vitamines D et E sont accessoires (Cumha). La vitamine B₁₂ à des doses de 19 γ par kilo a une réaction plus importante sur la croissance des porcelets que le réticulogène. En effet, au bout de 8 semaines de traitement, le porc prend :

- 650 grammes avec la vitamine B₁₂ ;
- 550 grammes avec le réticulogène ;
- 100 grammes pour les témoins (Johnson).

42 γ par kilo chez le porcelet semble être la quantité optima pour obtenir une action sur la croissance et le « bien-être physiologique » de ces animaux démunis de certaines protéines essentielles (Neumann).

Les travaux d'Hogan et Anderson sont les plus suggestifs chez le porc ; ils retirèrent 6 porcelets de leur mère à l'âge de 2 jours et les nourrirent en cage avec un mélange synthétique contenant vitamines A, D, E et K, du lait et toutes sortes de vitamines B (riboflavine, inositol, biotine, acide folique).

Trois de ces porcelets eurent des piqûres de vitamine B₁₂ ; jusqu'à 6 semaines, la prise de poids des 6 fut identique ; dans les quatre semaines suivantes, ceux qui reçurent de la vitamine prirent le double du poids acquis par les « témoins ». Dans ces témoins, dans les six semaines suivantes, l'un mourut, l'autre fut stationnaire, le troisième perdit son poids. Une seule injection de 15 γ lui permit de redresser sa courbe pondérale.

Les trois autres prirent du poids de manière exceptionnelle.

Tous les auteurs ne sont pas aussi formels. En donnant vitamine B₁₂ et vitamine B₁₂b pendant 40 jours à des pores aussi bien par voie buccale que parentérale, on induit pas de réponse chez le porc (Cunha). La vitamine B₁₂ serait une des composantes de l'APF active dans la croissance et dans l'anabolisme protéique. L'Aureomycine, par contre, serait un facteur de croissance (20).

3) ACTION SUR LE RAT

La vitamine B₁₂ à l'inverse des vitamines A, D, B, γ compris l'acide folique, est nécessaire à la crois-

sance du rat (Novak). Le rat, en effet, requiert pour sa croissance un produit contenu dans le foie, ainsi que d'autres protéines animales (Emerson). Pendant la gestation et la lactation, des rates recevant 60 % de farine de soja furent soumises à un traitement de vitamine B₁₂ (5 γ par jour depuis la copulation).

A la naissance des jeunes rats, il n'y avait aucune amélioration par rapport à des témoins.

A l'âge de 28 jours, les rats de mères traitées pesaient 50 % de plus que les autres. Dans chaque série, on constitua deux groupes : les uns recevant 0,5 γ pendant 90 jours, les autres rien.

	Poids
Mères pas traitées, rats pas traités	151 g.
Mères pas traitées, rats traités	257 g.
Mères traitées, rats pas traités	229 g.
Mères traitées, rats traités	283 g.

Ces chiffres sont éloquents.

Des rats soumis à un régime très pauvre en choline (0,007 %) et en méthionine (0,3 %) font des hémorragies mortelles qu'on évite en adjoignant au régime de la vitamine B₁₂ concentrée cristallisée.

30 γ de vitamine B₁₂ par kilo en effet remplace la moitié de la choline et de la méthionine nécessaires pour protéger le rat ; en outre, quand les doses presque protectrices de choline sont données, la vitamine B₁₂ permet une forte augmentation de poids (Schäffer).

Des rats de 30 jours peuvent grandir avec un régime dénué de groupements méthyllabiles, mais contenant de l'homocystine et de la vitamine B₁₂ (Stekol). Les animaux plus jeunes ne peuvent sur-

vivre, de sorte qu'il semble que la vitamine B₁₂ permet au rat de réaliser la synthèse de produits contenant un groupe méthyllabile.

Pour que la vitamine B₁₂ ait un effet optimum sur la croissance des jeunes rates, il faut que le régime soit riche en hydrates de carbone (Mc Collum).

Pour qu'un rat dont la croissance par la vitamine B₁₂ est arrêtée par une intoxication par de la poudre de thyroïde reprenne sa croissance normale, il faut varier son régime et remplacer le sucrose par de la farine de maïs dégraissée, de la fécule de maïs ou de la dextrine (Lewis).

On a soumis des rats recevant un régime dépourvu de protéines animales aux contraintes, soit de la reproduction, soit de la thyrotoxicose. Dans ces conditions, les besoins journaliers en vitamine B₁₂ ont été de 0,1 γ par jour au maximum. La tolérance de la vitamine B₁₂ donnée à hautes doses a été éprouvée chez des rates pendant la gestation et la lactation et chez de jeunes rats recevant 25 γ par voie sous-cutanée par jour pendant 3 mois. Ils n'ont présenté ni accident hématologique ni biochimique. On se rappellera qu'une telle dose représente 5 à 10.000 fois la dose équivalente journalière de l'homme. A des souris, 1,6 mg/kg par voie intraveineuse n'a produit aucune toxicité. Une grande partie de la vitamine B₁₂ était excrétée sans changement. Dans tous les cas, la courbe de poids de ces animaux a été heureusement influencée.

Les produits de dégradation de la vitamine B₁₂, le 5-6 diméthylbenzimidazol et le 1-2 diamino 4-5 diméthyl benzene sont très actifs sur la croissance du rat (Emerson). L'absence de vitamine B₁₂ chez le rat correspond à un arrêt de croissance (Scheid).

4) ACTION SUR D'AUTRES ANIMAUX

a) Le dindon : la vitamine B₁₂ donnée par voie intramusculaire favorise sa croissance (Duchesnay, Smith).

b) Le hamster syrien : si cet animal reçoit un régime déficient en blé, huile ou caséine ionisée, 50 γ de vitamine B₁₂ provoque une forte augmentation de poids, alors que 2 % de foie entier dans l'alimentation sont inactifs (Scheid).

c) Le chien : 110 γ donnés toutes les semaines pendant 3 mois par voie sous-cutanée ont provoqué une augmentation de poids du jeune chien et aucune toxicité.

d) Le singe : 42 γ par semaine pendant 3 mois a favorisé la reprise du poids de singes dénutrés.

e) Le bétail : dans la croissance du bétail, la vitamine B₁₂, obtenue des résidus de fabrication de la Streptomycine et de l'Aureomycine, est un excellent appoint à l'alimentation des animaux carencés en protéine, ce qui introduit la notion pratique pour l'éleveur d'un gain notable.

RAPPORTS DE LA VITAMINE B₁₂ AVEC DIFFERENTS PRODUITS

(la thymidine, la méthionine, les antibiotiques :
aureomycine, streptomycine, penicilline; et l'APF)

1) RAPPORTS AVEC LA THYMIDINE

Nous avons vu que cette mystérieuse APF contenait de la thymidine (Winsten), mais que la vitamine servait de coenzyme dans la synthèse de la thymidine à partir de la thymine (Ungley). Pour certains auteurs, la maladie d'Addison Biermer serait due à une faiblesse de l'organisme pour synthétiser la thymidine à partir de purines ou de pyrimidines et pourtant la thymidine est inefficace dans la maladie de Biermer.

Un milieu contenant une digestion enzymatique de caséine où croît l.l.d. en présence d'extraits pernicioseux reçut de la thymidine à la dose de 1-3 γ par cc. en présence de jus de tomate clarifié. La croissance de l.l.d. dans ce cas est augmentée de moitié.

Pourtant la thymidine agit beaucoup moins activement que la vitamine B₁₂ sur L.L.D. et L. Leishmanii 4797. Associée à l'acide folique, la thymidine a une action presque identique sur la croissance que la vitamine B₁₂. On ne peut en tout cas pas conclure à une interaction spécifique entre vitamine B₁₂ et thymidine.

Par chromatographie, on a d'ailleurs bien montré que la thymidine avait une action moindre que la vitamine B₁₂ sur lacto-bacillus *Leishmanii* Winsten).

Y existerait-il, comme le pensent Winsten et Eigen, 3 facteurs alternatifs susceptibles de remplacer vitamine B₁₂ et thymidine ?

2) RAPPORTS AVEC LA MÉTHIONINE

Nous avons vu qu'un régime pauvre en méthionine nécessitait pour la croissance du rat une quantité plus importante de vitamine B₁₂ (Schaffer).

La vitamine B₁₂ semble intéressée dans la formation et l'activation du système générateur de méthionine, ainsi que le prouvent les expériences sur les rats. Certains étaient carencés en vitamine B₁₂, d'autres pas. Les seconds ont une action directe dans la formation de la méthionine hépatique (Oginsky).

La méthionine serait à elle seule suffisante pour suppléer à l'action anabolique de la vitamine B₁₂ ; c'est ce que prouvent les expériences sur le rat d'Aschkenasy et Pariente.

La Méthionine en tous cas semble bien être une thérapeutique d'association à la vitamine B₁₂ de choix.

3) RAPPORTS AVEC LES ANTIBIOTIQUES

Nous avons vu que la vitamine B₁₂ était obtenue à partir de résidus de cultures de *Streptomyces griseus* (Rickes) et de cultures de *Streptomyces Auréofaciens*.

On a trouvé que l'Auréomycine en particulier activait la croissance (Cunha). En effet, le chlorure d'Auréomycine stimule la croissance des poulets lorsque ceux-ci sont nourris avec 25 milligrammes d'Auréomycine par kilo de poids (Whitehill). Il augmente la croissance de l'ordre de 50 % (Stokstadt) en utilisant de faibles doses comme une vitamine ou mieux une diastase. Rebert pense plutôt que l'action est biochimique et non bactériologique. Ses expériences sur la clytocybine lui font penser aussi de la sorte. Mais on peut se demander si l'action de l'Auréomycine ne relève pas d'une des trois possibilités suivantes :

a) Le fait même qu'elle contienne en quantités non négligeables de la vitamine B_{12} ;

b) Le fait qu'elle agisse directement comme diastase ou vitamine de l'alimentation ;

c) Le fait qu'agissant comme anti-infectieux sur les bactéries intestinales, elle puisse ainsi libérer la vitamine B_{12} trouvée dans le carrefour iléo colique.

La Streptomycine agirait dans le même sens que l'Auréomycine (Jukes).

La Pénicilline par contre active dans certaines anémies mégaloblastiques mégalocytiques agirait sur le métabolisme et l'excrétion de certains acides aminés (Foy).

4) RAPPORTS AVEC LE FACTEUR DE PROTÉINE ANIMALE (APF)

La vitamine B_{12} a comme l'APF une action sur l'anabolisme protéique (Justin Besançon).

D'une part, on a traité des cas de maladies de

Biermer par l'APF considéré comme un facteur protéique animal isolé d'une culture d'un bacille gram négatif peu mobile en forme de bâtonnet découvert dans les fèces de poulets. Dans 12 cas, les résultats furent excellents (Stokstadt). D'autre part, des expériences très poussées ont montré l'identité d'action sur l'anabolisme protéique et la croissance d'APF et de vitamine B₁₂. Par contre, viande, poissons et protéines lactées avaient une action différente (Ausbacher).

Autant l'action sur l'animal que sur la division des œufs fertiles prouve ces assertions.

D'ailleurs, dans l'industrie alimentaire américaine, le nom donné pendant deux ans au supplément alimentaire APF vient d'être remplacé par celui de supplément de vitamine B₁₂.

L'ancien terme tire son origine du fait que certains facteurs contenus dans les protéines animales sont essentiels à la production, la formation d'hémoglobine et à la croissance rapide et précoce des jeunes poussins, porcs, chiens et animaux à fourrure. Des expériences complémentaires ont montré que c'est à la vitamine B₁₂ que sont redevables les effets les plus prononcés qui pouvaient être attribués à l'APF. On a vu que la vitamine B₁₂ était devenue un sous-produit dans la production des antibiotiques.

Il y a donc à l'heure actuelle dans la nomenclature alimentaire deux notions :

- 1) Celle de « supplément de vitamine B₁₂ » ;
- 2) Celle de « supplément alimentaire antibiotique ».

ESSAIS DE LA VITAMINE B₁₂ SUR LA CROISSANCE HUMAINE

1) GÉNÉRALITÉS SUR LA CROISSANCE

La croissance de l'enfant de la naissance à la puberté est caractérisée, selon Nobécourt, par la prédominance d'assimilation formatrice sur les phénomènes de désassimilation.

Croissance et développement ont une signification légèrement différente l'une de l'autre, mais ils sont souvent employés ensemble pour synthétiser les phénomènes physiques, chimiques et physiologiques qui sont responsables des transformations dans les formes (anatomie) et les fonctions (physiologie) de tous les tissus de l'organisme.

Il est certain que pour apprécier la croissance ou le développement d'un enfant, c'est la prise du poids et la mesure de la taille qui sont le plus couramment employées à l'inverse des épreuves fonctionnelles qui ne sauraient être négligées (tests mentaux par exemple ; en effet, le cortex cérébral est sujet à de multiples transformations physiologiques « fonctionnelles » après obtention de son état définitif anatomique « organique »).

Poids et taille diffèrent dans les deux sexes, leurs courbes s'infléchissent ou se relèvent selon qu'on s'adresse à la période intermédiaire ou à la première enfance et la puberté. En effet, il y a deux

périodes de développement rapide de l'individu : l'une allant de la conception à la fin de la première enfance, l'autre de la puberté à l'âge mûr.

Le développement cellulaire et tissulaire de l'individu n'est pas absolument synchrone, c'est-à-dire que par exemple chez un nouveau-né pesant 5 % d'un individu moyen, le cerveau pèse le quart de celui d'un adulte, les testicules pas 1 %.

2) CAUSES DES DÉSORDRES DE CROISSANCE

a) Les facteurs hérédo-constitutionnels ;

1. Dus à la transmission d'un gène mendélien ;

2. Dus à une cause autre ;

— α chimique ;

— la quinine par exemple absorbée par la mère au cours de la grossesse ;

— β nutritionnelle ;

— par mauvaise implantation de l'œuf, dégénérescence du chorion et ainsi insuffisance alimentaire du placenta ; insuffisance iodée ;

— γ infectieuse ;

— la rubéole, la syphilis, la première dans les deux premiers mois de la grossesse ;

— δ les R. X ;

— E le diabète maternel ;

b) Causes endocriniennes et hypovitaminoses ;

c) L'activité plus ou moins grande des sujets ;

d) Les maladies de l'enfance ;

e) Les blessures ;

f) Les causes nutritionnelles.

Il est évident qu'ainsi ébauché, notre tableau est insuffisant.

3) ESSAIS DE LA VITAMINE B₁₂ SUR LES HYPOTROPHIES DE L'ENFANT

Onze enfants (5 garçons et 6 filles) d'âge scolaire à croissance nettement retardée furent soumis à la vitamine B₁₂ cristallisée (10 γ par jour par voie buccale pendant plusieurs mois). Tous ces enfants étaient en carence alimentaire. Dans 80 % des cas, Wetzel a noté d'excellents résultats cliniques, reprise de l'appétit et augmentation de la vigueur physique avec de larges augmentations de poids (courbes à l'appui).

Dans 77 % des cas, l'auteur obtint eosinophilie et réticulocytose modérée. Dans un cas, il y eut une amélioration spectaculaire d'une crise d'asthme dont le mécanisme est peut-être antihistaminique (Cunha).

Pour expliquer cette action sur la croissance, Van Schepdael s'est demandé si l'on ne pouvait pas invoquer la théorie gastrique de Castlé. Tice a lui aussi noté une élévation importante de la courbe de croissance chez des enfants mal développés en leur donnant par la bouche de la vitamine B₁₂.

La NBBB, tout en reconnaissant les effets de la vitamine B₁₂ assure qu'elle n'a aucune valeur nutritive.

48 nourrissons prématurés furent traités par la vitamine B₁₂ à faible dose, 23 le furent par la voie buccale, 25 par voie intramusculaire (Downing). Les courbes ont été basées sur le gain pondéral journalier d'une part, le temps mis par ces enfants à reprendre leur poids de naissance d'autre part.

En outre, l'auteur a calculé le temps qu'il fallait à des nouveau-nés pesant aux environs de 2 kilos à atteindre 2 kg. 500.

Les résultats ont été peu encourageants, mais l'auteur explique ses déconvenues par deux ordres de faits :

a) La faiblesse des doses employées ;

b) L'impossibilité qu'auraient les prématurés de bénéficier de l'apport de vitamine B₁₂, à moins qu'ils n'en aient un besoin spécifique.

De larges études sont en cours en Amérique centrale pour voir si de vitamine B₁₂, APF, Auréomycine et Streptomycine sont les plus actifs dans les hypotrophies staturo-pondérales de l'enfant.

ETUDE DE NOS 10 CAS PERSONNELS
D'HYPOTROPHIES TRAITEES
PAR LA VITAMINE B₁₂
DE MARS 1949 A AVRIL 1951

A tous les enfants que nous avons vu pendant cette période pour des hypotrophies staturo-pondérales, nous avons fait subir quelques examens : tests mentaux simples, examen sanguin : urée, cholestérol, formule et numération sanguine, examen des urines, radioscopique et clinique : auscultation, ganglions, foie et rate.

CAS N° 1. — B... Paul, né le 4-8-1945, est un 5^e enfant d'une famille dont les 4 aînés sont bien portant.

A la sixième semaine de sa grossesse, Mme B... a souffert d'une fièvre éruptive, peut-être une rubéole.

L'enfant est né à terme, mesurant 0 m. 50 et pesant 2 kg. 800. Il a été nourri au sein jusqu'à 6 mois, puis soumis à un régime alimentaire normal : lait, farines, légumes, fruits, viande. Au cours des hivers 1948 et 1949, il a fait plusieurs adénoïdites et une varicelle au printemps 1949.

Examen le 3-3-1949 : enfant de 3 ans et demi à l'aspect chétif. Taille : 0 m. 72. Poids : 8 kg. 500. Il semble que

(Nous remercions la Maison Specia de nous avoir procuré la vitamine B₁₂ injectable.)

la croissance n'a jamais été arrêtée, mais toujours été extrêmement lente. L'appétit est très médiocre.

Poumons normaux, hypotonie modérée, examen sanguin normal. Cœur : souffle systolique apexien très léger, retrouvé dans toutes les positions et à plusieurs examens successifs.

Pas de troubles digestifs. Retard psychique certain (deux ans et demi environ d'âge mental).

Un mois sur deux pendant six mois, l'enfant a été soumis à un traitement de 30 γ par semaine en 2 piqûres de vitamine B₁₂. Après 6 mois, les progrès ont été nets. L'enfant a un aspect plus vigoureux, est bien moins hypotonique; l'appétit irrégulier est meilleur.

Poids : 10 kg. 200 (+ 1 kg. 700). Taille : 0 m. 77 (+ 5 cm.). Le souffle cardiaque est retrouvé. Les progrès intellectuels médiocres. De septembre 1949 à mars 1950, l'appétit est de nouveau médiocre (l'enfant est resté sans traitement).

En mars 1950, poids : 10 kg. 600 (+ 0 kg. 400). Taille : 0 m. 79 (+ 2 cm.). De mars 1950 à septembre 1950, l'enfant a été soumis à un traitement identique à celui de l'année précédente. L'amélioration est nette, mais moins que l'année précédente, en septembre 1950.

Poids : 11 kg. 600 (+ 1 kilo). Taille : 0 m. 83 (+ 4 cm.). Appétit très amélioré.

L'hiver 50-51, l'enfant est resté sans traitement. En mars 1951 : poids, 11 kg. 800 (+ 0 kg. 200). Taille : 0 m. 85, + 2 cm.).

Nous avons donc obtenu chez un enfant qui est resté dans les mêmes conditions pendant tout le traitement, des résultats assez encourageants pendant une année de traitement. Notons que cet enfant n'a fait aucune épisode fébrile rhinopharyngé à répétition durant les deux hivers, ce qui eut pu influencer sa courbe de poids.

Sous vitamine B₁₂, l'enfant a grossi de 2 kg. 700, a grandi de 9 cm.

Sans vitamine B₁₂, l'enfant a grossi de 0 kg. 600, a grandi de 4 cm.

L'appétit, notons-le, s'est particulièrement amélioré sous traitement par la vitamine B₁₂.

*
**

CAS N° 2. — G... Lucie, née le 3-7-1946, est la 3^e enfant d'une famille dont les 2 aînés sont normaux. Les parents sont en bonne santé, de taille et poids normaux.

La grossesse a été normale, l'enfant serait née à terme, pesant 2 kg. 500 et mesurant 0 m. 49.

Elle a été nourrie au lait sec sucré, puis à 6 mois des farines, puis régulièrement des légumes et de la viande. A un an, elle pesait 8 kilos, mesurait 0 m. 62.

De l'âge de 18 mois à celui de 3 ans, l'enfant a été sans cesse tourmentée par des pyodermites, des furoncles, des abcès cutanés divers malgré de nombreuses séries de Pénicilline et de vaccins.

Examen le 5-10-1949 : l'enfant âgée de 3 ans et demi est très chétive d'aspect, bien colorée, présentant des cicatrices d'abcès cutanés multiples.

Taille : 0 m. 76. Poids : 8 kg. 300.

L'appétit est très médiocre. L'enfant ne présente pas de troubles digestifs, pas de déficit intellectuel, l'auscultation pulmonaire est silencieuse. Il n'y a pas de rachitisme, pas de troubles hématologiques et urinaires.

Par contre, on ausculte un souffle systolique mésocardiaque permanent qui fait penser à une maladie de Roger.

L'enfant est soumise pendant un an à un traitement par la vitamine B₁₂ (2 piqûres intramusculaires de 15 γ par semaine). Le traitement est très bien toléré. L'appétit s'est très vite amélioré.

Le 15-10-1950 : taille, 0 m. 88; poids, 10 kg. 800. Gain : 12 centimètres et 2 kg. 500.

L'enfant est laissée sans traitement jusqu'en mars 1951. Taille : 0 m. 91. Poids : 11 kilos.

Nous voyons que là également le résultat a été excellent,

alors que l'hypotrophie de l'enfant pouvait relever de trois causes :

- a) La possibilité de prématuration ;
- b) La lésion cardiaque (« nanisme cardiaque ») ;
- c) Les infections cutanées à répétition.

*
* *

CAS N° 3. — N... Serge, né le 15 mars 1937, est le 3^e d'une famille de 4 enfants. Les 2 aînées sont normales. Les parents sont grands. Père : 78 kilos, 1 m. 74; mère : 64 kilos, 1 m. 65.

La grossesse a été normale, l'accouchement également. L'enfant est né à terme, pesant 3 kg. 300, mesurant 0 m. 51. L'enfant a été nourri au sein 8 mois, puis soumis à une alimentation mixte et rationnelle.

A 2 ans, pesait 12 kilos, mesurait 0 m. 70.

Seul antécédent personnel, l'enfant a subi une amygdalotomie au printemps 1948.

Premier examen le 1^{er} mars 1950; l'enfant a 13 ans. Poids : 32 kilos. Taille : 1 m. 43.

Il a viré sa cuti sans incident en mars 1949 ; enfant maigre, attitude cyphoscoliotique.

L'appétit est médiocre, mais pas de troubles digestifs. Le 15 mai 1950, poids : 34 kilos; taille : 1 m. 45, à la suite d'un traitement intramusculaire de vitamine B₁₂ (20 γ par semaine pendant 5 semaines).

Le 15 juillet, poids : 35 kg. 600; taille : 1 m. 47 à la suite d'une même série.

L'enfant est sans traitement jusqu'au 9 novembre. Poids : 36 kilos. Taille : 1 m. 48.

On remet l'enfant à un nouveau traitement de 30 γ par semaine pendant 5 semaines.

Le 19-1-51 : poids, 38 kg. 500 ; taille, 1 m. 51.

Le 15-2-51, il a été mis à un traitement comprenant

vitamine B₁₂ et méthionine (2 jours sur 3 pendant 20 jours par mois, une ampoule).

Le 6-4-51 : poids, 40 kg. 400 ; taille, 1 m. 53.

En un an de traitement par la vitamine B₁₂, l'enfant a pris 8 kilos, a grandi de 9 cm.

Là encore, la vitamine B₁₂ a été bien tolérée, l'appétit a été bien meilleur, permettant une ingestion plus grande, principalement de beurre (Lederer). Il nous a semblé que la méthionine était un bon adjuvant.

*
**

CAS N° 4. — N... Michel est le frère cadet du précédent, il est né le 7-12-41, pesant 3 kg. 100, mesurant 0 m. 50.

L'accouchement, la grossesse ont été normales, l'alimentation dans le jeune âge rationnellement conduite pour l'époque. La prise de poids tout à fait satisfaisante. Nous le voyons pour la première fois le 1-9-50 : poids, 24 kg. 200 ; taille, 1 m. 30.

C'est un enfant assez grand, malingre, présentant une légère cyphose. Tous l'examen a été négatif. L'appétit est très mauvais ; on note quelques troubles digestifs. L'interrogatoire ne révèle aucune maladie causale. Il est mis à un traitement par la vitamine B₁₂ (10 γ par semaine par voie intramusculaire pendant 5 semaines). Le 9-11-50 : poids, 25 kg. 200 ; taille, 1 m. 31. L'appétit est excellent.

Le 19-1-51, après une nouvelle série de vitamine B₁₂ : poids, 26 kg. 200 ; taille, 1 m. 32.

L'enfant est laissé sans traitement jusqu'au 15-2-51. Poids : 26 kg. 200 ; taille : 1 m. 32.

Nous avons intensifié le traitement (20 microgrammes par semaine de vitamine B₁₂ par voie intramusculaire pendant 5 semaines et une ampoule de méthionine par jour une semaine sur deux).

Le 6-4-51 : poids, 27 kg. 500 ; taille, 1 m. 34.

En 6 mois de traitement, l'enfant a pris 3 kg. 300 et grandi de 4 cm.

À l'origine de cette hypotrophie, nous avons seulement noté la date de naissance d'une part et surtout l'appétit médiocre d'autre part.

*
* *

CAS N° 5. — A... Yolande est née le 6-8-1946 à terme, pesant 2 kg. 570, mesurant 0 m. 48.

Grossesse et accouchement normaux ; l'enfant a été nourrie au lait pasteurisé, a eu sa première bouillie à 6 mois, des légumes verts à 14 mois, de la viande à 19 mois. À 18 mois, elle pesait 10 kg. 400. Taille ?

Premier examen 25-3-50 à l'âge de 3 ans et demi. Poids : 10 kg. 600. Taille : 0 m. 89.

L'enfant a déjà eu sans effets sulfar, ultra-violets, traitements à base de vitamine D₂ à doses inoffensives et calcium. À l'examen, enfant très chétive, nerveuse, présentant un retard psycho-moteur certain ; polymicroadénopathie, cœur arythmique ; examens complémentaires négatifs. Appétit très mauvais. Nous l'avons mise à un traitement intramusculaire de 20 γ de vitamine B₁₂ par semaine pendant 5 semaines.

27-4-50 : poids, 11 kg. 200 ; taille, 0 m. 89.

Appétit excellent, état général très amélioré. Jamais la mère n'a vu de telle amélioration.

14-11-50 : poids, 11 kg. 300 ; taille, 0 m. 92.

L'enfant est partie en aërium et n'a pu être traitée ; elle a viré sa cuti ; on note une image parahilaire droite sans signes cliniques objectifs.

On la met à un nouveau traitement identique par la vitamine B₁₂.

22-12-50 : poids, 12 kg. 100 ; taille, 0 m. 93.

Pendant 2 mois, on donne de la méthionine à l'enfant, à l'exclusion de vitamine B₁₂ (1 ampoule tous les 2 jours).

24-2-51 : poids, 12 kg. 100 ; taille, 0 m. 93.

Devant cet échec, on met l'enfant à nouveau à la vitamine B₁₂, mais per os 25 γ un jour sur 2 pendant 20 jours par mois (*).

7-4-51 : poids, 12 kg. 800; taille, 0 m. 94.

En un an de traitement, prise de poids : 2 kg. 100 ; accroissement de taille : 2 cm.

La taille de cet enfant à l'aspect vieillot, présentant un léger retard psychique, ne s'est pas accrue contrairement à son poids.

Les effets de la vitamine B₁₂ donnée par voie intramusculaire ou par voie buccale ont été identiques, tant sur le poids que sur l'appétit surtout.

(*) (De la Maison Labaz.)

*
**

CAS N° 6. — P... Jean-Marie, né le 22-8-1945 est un enfant unique (un frère aîné est mort de sténose du pylore opérée).

Poids de naissance : 2 kg. 500 à terme ; taille : 0 m. 47.

Grossesse normale. Nourri 6 semaines au sein, le sevrage est très difficile, l'enfant est anorexique.

A 3 ans, en août 1948, pesait 12 kg. 800.

Premier examen le 30-10-48.

Poids : 10 kg. 700 ; taille : 0 m. 91.

Le père mesure 178 cm., la mère 165.

L'enfant est en pleine crise d'asthme; on découvre des aïeux diathésiques et une sensibilité de l'enfant aux œufs et à la plume.

Le 15-4-49, urée sanguine à 0,50. Poids : 10 kg. 800 ; taille : 0 m. 93.

Toutes les épreuves rénales complémentaires :

- l'épreuve de l'eau fut négative ;
- l'urographie intraveineuse sans résultat ;
- pas de modifications morphologiques de l'arbre urinaire, ni des reins.

Le 22-2-50 : poids, 11 kilos ; taille, 0 m. 98.

Auscultation typique d'asthme, dyspnée expiratoire à pré-

dominance nocturne provoquant l'insomnie. L'expectoration est typique elle aussi avec des eosinophiles. Tous les examens complémentaires sont négatifs : urée à 0,35 ; pas de signes de rachitisme.

Le 21-6-50, après deux séries de 20 γ par semaine pendant 5 semaines de vitamine B₁₂ intramusculaire : poids, 12 kg. 400 ; taille, 0 m. 995. La prise de poids a été surprenante (1 kg. 400 en 4 mois). L'appétit est excellent.

28-7-50, après une nouvelle série identique de vitamine B₁₂ : poids, 12 kg. 900 ; taille, 101 cm.

La respiration est bruyante, l'expiration prolongée. L'enfant part en vacances en Haute-Marne sans traitement.

30-9-50 : poids, 12 kg. 650 ; taille, 101 cm.

On refait alors une nouvelle série de vitamine B₁₂.

8-3-51 : poids, 13 kg. 300 ; taille, 103 cm.

L'état général de l'enfant est excellent, l'appétit également. L'enfant n'a fait aucune crise de dyspnée sans théophylline ni phenergan. Peut-on incriminer une guérison par la vitamine B₁₂ ou croire à une amélioration spontanée ?

On le met alors à un traitement per os de la vitamine B₁₂ (pour éviter les piqûres). 25 γ tous les 2 jours pendant 20 jours par mois.

7-4-51 : poids, 13 kg. 200 ; taille, 103 cm.

Les crises d'asthme sont réapparues.

Dans l'étiologie de cette hypotrophie, deux notions sont, croyons-nous, à retenir :

- a) Son poids de naissance « limite » ;
- b) L'asthme.

*
**

CAS N° 7. — M... Jean est né le 15 mai 1943 en Algérie. Enfant unique. La mère est paludéenne et a absorbé de la quinine pendant la grossesse. L'enfant a fait du paludisme depuis l'âge de 3 mois en Afrique du Nord. Revenu en France, les

crises ont été moins importantes, mais la température vespérale était quino-résistante.

Premier examen mai 1948 : poids, 18 kg. 500 ; taille, 103 cm.

L'enfant est asthénique, anorexique et fait une bronchite.

20-1-49, à la suite de rhinopharyngite : poids, 17 kg. 900 ; taille, 110 cm. 5

24-3-50 : poids, 20 kilos ; taille, 115 cm.

L'appétit est médiocre, intelligence vive, aucun signe de rachitisme. On lui fait subir un traitement de vitamine B₁₂ par voie intramusculaire (20 γ par semaine pendant 5 semaines).

4-5-50 : poids, 21 kilos ; taille, 117 cm.

L'enfant mange un peu mieux, mais préfère les piqures aux repas.

8-3-51 : poids, 21 kg. 600 ; taille, 122 cm. 1/2.

On lui donne de la vitamine B₁₂ par la bouche (25 γ tous les deux jours pendant 20 jours par mois).

7-4-51 : poids, 23 kg. 200 ; taille, 123 cm.

L'enfant travaille très bien en classe ; en deux mois et demi de traitement en tout, il a pris 2 kg. 600 et grandi de 2 cm. 1/2. L'appétit est bien meilleur.

*
* *

CAS N° 8. — S... Roger est né le 3-2-50 à terme, pesant 3 kg. 500, mesurant 0 m. 52. L'accouchement et la grossesse ont été normaux. L'enfant a été nourri au sein depuis lors parce qu'il ne « voulait rien d'autre ».

16-2-51 : au premier examen, enfant d'un an pesant 7 kg. 750, mesurant 0 m. 725.

Nous l'avons mis de suite à un régime normal varié de 4 repas (il présentait des signes discrets, mais évidents de rachitisme). Tout le reste de l'examen clinique et des examens de laboratoire fut négatif.

On lui donne 2 comprimés par jour de vitamine B₁₂ pendant 6 semaines par la bouche.

6-4-51 : poids, 9 kg. 250; taille, 0 m. 74.

L'enfant ag. rossi de 11 kg. 500 et grandi de près de 2 cm. ; il a pris de suite l'alimentation que nous lui avons donné, ce qui explique peut-être son augmentation de poids. Les signes de rachitisme ont disparu (chapelet costal, cranio-tabès).

* * *

CAS N° 9. — B... Lucien, né le 29-7-1944 à terme, pesant 3 kg. 300, taille ?

Accouchement et grossesse normaux. Alimentation de la première enfance rationnelle, sein pendant 4 mois, puis bouillie, à 8 mois légumes, à 9 mois viande.

A un an, il pesait 10 kg. 100.

A 5 et à 6 ans, il pesait 16 kg. 200.

Examen le 22-2-51. C'est un enfant chétif, âgé de 6 ans et demi avec micropolyadénopathie, mucopus dans le rhinopharynx.

Poids : 16 kg. 400 ; taille : 110 cm.

Tous les examens cliniques et complémentaires ont été négatifs. L'appétit est moyen. Traitement : 40 γ de vitamine B₁₂ par voie intramusculaire par semaine pendant 5 semaines.

Le 6-4-51, le traitement a été bien toléré.

Poids : 17 kg. 400 ; taille : 111 cm.

Appétit meilleur. L'enfant a donc pris 11 kilo en 6 semaines, alors qu'il avait puis 200 gr. en un an et demi.

* * *

CAS N° 10. — T... Lucie est née le 17-1-1940 à terme, pesant 3 kg. 050. On ne sait rien sur la grossesse et l'accou-

chement, ni sur l'alimentation de l'enfant qui est amenée par une parente.

Examen le 22-2-51. Poids : 119 kg. 700 ; taille : 120 cm. 5.

Les parents sont très petits (150 et 155 cm. et assez maigres) paraît-il ! L'enfant n'aurait jamais été malade. Le bilan complet de l'enfant est négatif. L'appétit est moyen. On la met à un traitement intramusculaire de 40 γ de vitamine B₁₂ par semaine pendant 5 semaines.

Le 6-4-51 : poids, 20 kg. 800 ; taille, 121 cm. 5. Appétit stationnaire.

Prise de poids : 1 kg. 100. Accroissement de taille : 1 cm.

DISCUSSION DE NOS 10 CAS

Dans 8 de nos cas, nous avons donné la vitamine B₁₂ uniquement par voie intramusculaire ; dans 4 cas, nous avons donné la vitamine B₁₂ par voie buccale (dans 2 cas, on donna un traitement alterné). Les résultats ont toujours été bons après l'administration parentérale ; la voie buccale nous a donné moins de résultats. Pour expliquer ce demi-échec, nous pensons :

1° Avoir trop peu de recul ;

2° Qu'il est difficile de savoir si un enfant anorexique a bien ingéré le comprimé qu'on lui ordonnait, alors qu'une piqûre est plus contrôlable ;

3° Que les doses que nous avons données par la bouche ont été sans doute beaucoup trop faibles — vraisemblablement 20 ou 40 γ par semaine par voie intramusculaire est une beaucoup plus forte dose que 100 γ par la bouche.

Les cas n° 3 et n° 8 doivent être appréciés avec scepticisme, car le premier se trouvait à la puberté et pouvait spontanément reprendre une croissance pondérale et staturale normale après stationnement temporaire, le second pouvait en modifiant son régime refaire une croissance spontanée convenable.

Nous écarterons les cas 9 et 10, le recul étant insuffisant.

Il est évident que dans les 6 autres cas, les ré-

sultats ont été très bons, reprise du poids, de l'appétit et de la vigueur. Notons que dans le cas n° 6, nous avons eu une amélioration assez nette de l'état d'asthme, ce qui rejoint le cas de Wetzel. Dans tous les cas, le traitement a été bien supporté. Il est difficile de codifier des doses, mais il semble que 20 à 40 γ par semaine selon l'âge sont des doses suffisantes.

Notre étude sur la vitamine B₁₂ par voie buccale est trop courte pour que nous en apprécions la valeur et en donnions une posologie.

MODE D'ACTION DE LA VITAMINE B₁₂

Nous avons vu que pour l'animal la vitamine B₁₂ était considérée comme une véritable vitamine alimentaire. Castle d'ailleurs émet une théorie disant que l'action de la vitamine B₁₂ est identique à celle du facteur extrinsèque alimentaire qui est semblable au facteur antipernicieux. La vitamine B₁₂ en fait, en excitant l'appétit d'une part, doit permettre l'utilisation de substances alimentaires données par la bouche d'autre part.

QUE PEUT-ON ESPERER DE LA VITAMINE B₁₂ ?

Il semble bien que ce soit là une substance qui agisse bien dans les anorexies (sauf mentales), excitant l'appétit dans tous les cas et permettant une prise de poids assez importante.

Elle semble permettre l'assimilation intestinale de différentes substances. Le mécanisme intime de cette action reste encore à déterminer.

C'est plus qu'une vitamine alimentaire, c'est une vitamine de croissance. Agit-elle dans des hypovitaminoses B₁₂ nutritionnelles seulement ? Il semble pourtant que c'est dans les hypotrophies que nous appellerons avec Nelson « nutritionnelles » que la vitamine B₁₂ aurait son plus haut potentiel d'activité. Il nous a semblé après Cunha et Wetzel que la vitamine B₁₂ avait une action antiallergique.

Des essais ultérieurs devront s'attacher à la déterminer.

Dans le cadre des facteurs de croissance, la vitamine B₁₂ nous semble avoir une place de premier plan remplaçant le facteur de protéine animale. Il reste à montrer quelle place les antibiotiques peuvent avoir par rapport à elle.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié dix cas d'hypotrophies staturo-pondérales de l'enfant, 2 pendant deux ans, 5 pendant un an, 3 pendant quelques mois seulement.

Cette étude et l'examen des travaux antérieurs nous ont permis de conclure que :

I. — La vitamine B₁₂ est une véritable vitamine alimentaire tant pour l'animal que pour l'homme.

II. — Les résultats obtenus avec la vitamine B₁₂, tant sur les micro-organismes que sur l'animal ont permis de la situer comme un facteur de croissance des plus puissants.

III. — Ceci a conduit à employer aux Etats-Unis la vitamine B₁₂ comme véritable apport alimentaire pour le bétail et les porcs.

IV. — Dans tous nos cas, la vitamine B₁₂ surtout par voie parentérale a permis une reprise de l'appétit, une augmentation de la vigueur physique, une prise de poids de nos enfants.

V. — Il nous a semblé que la méthionine ne pouvait suppléer à la vitamine B₁₂, mais était un excellent adjuvant au traitement.

VI. — Dans un de nos cas, la vitamine B₁₂ a amélioré considérablement le fond d'un état asthmatique. Comme d'autres auteurs l'ont signalé avant nous, il nous a semblé que la vitamine B₁₂ avait une action antihistaminique.

VII. — Il reste à déterminer les rapports qui existent entre vitamine B₁₂, véritable vitamine alimentaire, et les antibiotiques (auréomycine, streptomycine) qui ont été récemment reconnus comme facteurs de croissance.

VIII. — La vitamine B₁₂ garde son indication majeure qui est le traitement de l'anémie de Biermer-Addison.

IX. — Il nous a semblé que la posologie pour les hypotrophies de l'enfant était de une à deux injections hebdomadaires de vingt microgrammes de vitamine B₁₂ pendant des périodes de 5 à 8 semaines.

Vu : *Le Doyen,*
L. BINET.

Vu : *Le Président de Thèse,*
Robert DEBRÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ALBAHARY (Cl.). — La vitamine B₁₂ et ses indications thérapeutiques. *La Vie Médicale*, février 1951, n° 2.
- 2 ANGLESIO (D.) et MURATORI (F.). — Contribution à l'étude des sécrétions gastriques induites par des substances agissant sur l'anémie hyperchrome, en particulier la vitamine B₁₂. *Minerva Medica*, 1950, 2, 54, pp. 826/32.
- 3 ANGIER (R.-B.) et COLL. — *Science* 103, 667, 1946.
- 4 ARKLESS (H.-A.). — Réactions à la vitamine B₁₂. *Jama*, 1951, 144, 16, pp. 1586.
- 5 ASCHKENAZY (A.). — La vitamine B₁₂ et le facteur des protéines animales. *Les annales de la nutrition et de l'alimentation*, 1950, IV, pp. 141-168.
- 5 bis ASCHKENAZY (A.) et PARIENTE (P.). — Suppléance de la méthionine à l'égard de la vitamine B₁₂ dans la réfection pondérale de l'inanition protéique. *Extr. Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*, t. 230, p. 2399-2341, 26-6-1950.
- 6 AUSBACHER (St.). — Substitute for Meat. *Manufacturing Chemist*, vol. XX, n° 8, août 1949.
- 7 AUBERT. — *Société de Pathologie comparée*, 9-5-50.
- 8 BASERGA (A.). — La vitamine B₁₂ antidote de l'anémie pernicieuse. *Il Farmaco*, n° 3, 1948, pp. 340.

- 9 BEAN (W.-B.), FRANKLIN (M.) et SAHS (A.-L.). — Action de la vitamine B_{12} sur la douleur de la névropathie alimentaire. *Am. J. Méd. Sci.* (1950), 220, 4, pp. 431-4.
- 10 BENARD (H.), GADJOS (A. et T.). — Sur l'origine synthétique de l'hyperproto-porphyrémie globulaire libre déterminée chez le lapin par la vitamine B_{12} . *Soc. Biol.* 25-11-50, in *Pr. Méd.*, 1951, 59, 1 p. 15.
- 11 BERNARD (Jean). — La vitamine B_{12} . Acquisitions médicales récentes. Flammarion, 1950, pp. 113-120.
- 11 bis BERNARD (Jean) et LAUNAY (Cl.). — Anémie mégalo-blastique grave due au lait de chèvre. Echec de la vitamine B_{12} . Guérison par l'acide folique. *Arch. Fr. de Pédiatrie*, t. VIII, s., 1951, p. 90-92.
- 12 BESANÇON (L.-J.), BOUREL (M.) et HERRAULT (A.). — Vitamine B_{12} . Entretiens de Bichat, 1950, pp. 409-412.
- 13 BLACK (D.-J.-G.), GETTY (J.), COATES (M.-E.), HARRISSON (G.-F.), KON (S.-K.). Capacité d'éclosion des œufs et production de poussins par l'essai de la vitamine B_{12} . *Biochem. J.* (1950), 46, 2.
- 14 BORSON, SINGMAN, LEPKOVSKY, DIWICK, GASC, PERRY. — Modifications hématologiques et mortalité chez des rats déficients en vitamine B_{12} . *Am. J. Physiol.* (1950) 162, 3, pp. 714-720.
- 15 BOUSSER (J.) et HELLOUIN DE MENIBUS (C.). — La vitamine B_{12} , ses indications, sa posologie. *La Vie Médicale*, février 1951, n° 2, pp. 13-23.
- 16 BRIGGS (G.-H.), LUCKEY (T.-D.), ELVEJHEM (C.-A.) et HEART (E.-B.). — *J. Biol. Chem.*, 148 : 163, 1943.
- 17 BRINK (N.-G.), KUEHL (F.-A.) et FOLKERS (M.). — Vitamine B_{12} cyano cobalt coordination complex. *Science* (1950), 112, 2.909, p. 35.
- 18 *British Medical Journal*, oct. 21, 1950, pp. 905-910. Absorption of vitamin B_{12} in pernicious anemia.

- 19 BROWN (R.-A.), BINKLEY (S.-B.), BIRD (O.-D.), BLOOM (E.-S.), CALKINS (D.-G.), CAMPBELL (C.-S.), EMMET (A.-D.), PFIFFNER (J.-J.). — Science, 100 : 36, 1944.
- 20 BURNSIDE, CUNHA, EDWARDS, MEADOWS, LAMAR, PEARSON, GLASSCOCK. — Réaction du porc à l'APF, B₁₂ et B₁₂b. Proc. Soc. exp. biol. Méd. (1950), 74, 1, 173-4.
- 21 BICKEL (G.), DELLE SANTA (R.) et ODIER (J.). — Anémie progressive pernicieuse traitée par la vitamine B₁₂. Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris, 11 et 12, 498, 1949.
- 22 CAMELIN (A.), DARBON (A.), GARNUNG (H.), LAFUMA (J.), COIRAULT (R.). — Un nouveau cas d'anémie de Biermer traité par la vitamine B₁₂. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 114-11-1949.
- 23 CASTLE (W.-B.) et LOCKE (E.-A.). — Actiological relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. Proc. Roy. Soc. Méd. Sect. Méd., 22, 58, 1949. New. Eng. J. Méd., 1948, 239, 911.
- 24 CHARGAFF (E.), LEVINE, GREEN, KREAM. — Study of some constituents of vitamin B₁₂ in Experientia (1950), 6, 6, pp. 229-231.
- 25 CHEVALLIER. — Traitement des anémies. Cours donné à la Fac. de Médecine de Paris, 9-1-51.
- 26 CHEYMOL (J.). — Vitamine B₁₂ et principe antipernicieux. S. des Hôp., 1949, 80, pp. 3305-3311.
- 27 COLLUM (E.-B.) et CHOW (B.-F.). — Différence selon le sexe des actions stimulatrices de la vitamine B₁₂ sur le poids des rats soumis à des régimes divers. Proc. Soc. Expér. Biol. Méd. (1950), 75, 11, pp. 20-23.
- 28 CORMICK (H.-M.) et DRILL (V.-A.). — Effets lipotropes d'extrait de foie, de vitamine B₁₂ et de choline. Proc. of Soc. for exp. Biol. et Méd. (1950), 74, 3, pp. 620-630.
- 29 CORRE (A.-N.). — Traitement de l'anémie de Biermer par la vitamine B₁₂. Thèse Méd. Paris, 1949, n° 198.

- 30 COUDIER (R.-P.). — Contribution à l'étude de la vitamine B_{12} . Thèse Méd. Lyon, 1949.
- 31 COUCH (J.-R.), OLCESE (O.), WITTEN (P.-W.) et COLBY (R.-W.). — La teneur en vitamine B_{12} du sang de diverses espèces. *Am. J. Physiol.* (1950), 163, 1, pp. 77-80.
- 32 CREYSEL (R.). — Structure et physiologie de la moelle osseuse. *Le Rôle*, 1949, 3, pp. 67-88.
- 33 CUNHA (T.-J.) et BURNSIDE. — Effect of vitamin B_{12} , APF and soil for pig growth. Effect of vitamin B_{12} and APF Supplement on Methionine Needs of the Pig. *Arch. Bioch. Lanc.*, 1949, 23, n° 3, pp. 506-512.
- 34 CUTHBERTSON (W.-F.-J.). — Antipernicious anemia factor. *Bioch. J.*, 1949, 44.
- 34 bis CUTHBERTSON. — Dosage microbiologique de la vitamine B_{12} . *J. Int. de Pharm. Verone* (1950) in *Il Farmaco* 1950, 5, 5, p. 567.
- 35 DAY (P.-L.), PAYNE (L.-D.) et DINNING (J.-S.). — Influence procarcinogène de la vitamine B_{12} chez le rat absorbant du p-diméthyl-aminoazobenzène. *Proc. of the Soc. Exp. Biol. and Med.* (1950), 74, 4, pp. 854-855.
- 36 DEBRÉ (R.), LAMY (M.), AUSSANAIRE (M.), JAMMET (M.-L.) et NEZELOF (Ch.). — Anémie pernicieuse de Biermer chez deux frères. *Arch. Fr. de Péd.*, 1951, n° 2, pp. 175-180.
- 37 DIETRICH (L.-S.), NICHOL (C.-A.), MOUSON (W.-J.) et ELVENJEM (C.-A.). — Observations sur les rapports réciproques de la vitamine B_{12} , de l'acide folique et de la vitamine C chez le poussin. *J. Biol. Chemistry*, 1949, 181, 2, pp. 915-920.
- 38 DOWNING (D.-F.). — Failure of vitamin B_{12} to promote growth of premature infants. *Science*, 11-8-1950, 112 vol. 2902, pp. 181.

- 39 Drug trade News, 1950 : 25, 19 p. 2 et p. 14. B₁₂.
- 40 DUBARY (J.-J.), CASTETS (H.-P.) et DUSSERT (A.). — Un cas de sprue nostras gravissime traité par B₁₂. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, 23/24, pp. 11272-73.
- 41 DUCHESNAY (G.). — Considérations biologiques et thérapeutiques sur la vitamine B₁₂. Gaz. Méd. de France, mai 1950, t. 57, n° 10, pp. 519-525.
- 42 DYKE (M.-J.-C.), HIND (H.-G.), RIDING (D.), SHAW (G.-E.). — Bacterial synthesis of vitamine B₁₂ in the alimentary tract. Lancet, 1950, 258, 6603, pp. 486-88.
- 43 EECKHAUTE (M.). — Erythrodermie chronique exfoliatrice traitée et guérie par la vitamine B₁₂. Arch. belg. dermat. et syph., 1950, 6, 4.
- 44 ELLIS (B.), PETROV (V.), BEAVEN (G.-H.), HOLIDAY (E.-R.) et JOHNSON (E.-A.). — Conversion de la vitamine B_{12b} en vitamine B₁₂. J. of Pharm. and Pharmacol. (1950), 2, 110, p. 735.
- 44 bis ELLIS (B.), PETROV (V.) et SNOOK (G.-F.). — J. of Pharm and Pharmacol, 1949, 1, 60-61, pp. 287-290.
- 45 ELVEJHEM (C.-A.). — The vitamin B complex. J.A.M.A., vol. 138, n° 13, 1948, pp. 960-971.
- 46 EMERSON (G.). — Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 1949, 70, 392.
- 46 bis EMERSON (G.), BRINK (N.-G.), HOLLY (F.-W.), KONIUSZY (F.), HEYL (D.) et FOLKERS (K.). — Activité type vitamine B₁₂ du 5-6 diméthylbenzimidazole et tests concernant les dérivés voisins. J. of the Am. Chem. Soc., 1950, 72, 3084.
- 47 ERF (L.-A.) et WIMER (B.). — Comparaison de la vitamine B₁₂ extraite du foie et du streptomyces griseus dans le traitement de l'anémie pernicieuse. Blood (1949), 4, pp. 845-862.

- 48 ERSHOFF (B.-H.). — Effet de la vitamine B₁₂ et du résidu hépatique sur la croissance du rat mâle atteint d'hypothyroïdie. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 1950, 73, 3, pp. 459-461.
- 49 FIEHRER (A.). — L'activité pharmacodynamique de la vitamine B₁₂. La Vie Médicale, fév. 1951, n° 2, pp. 35-49.
- 50 FOLKERS (K.). — Vitamin B₁₂. 1^{er} Congrès Intern. de Bioch. Cambridge, 19, 25-8-1949. Abstr. n° 417/1, section 1, pp. 86-87.
- 50 bis FOLKERS (K.). — Research on vitamin B₁₂. Chem. and Eng. News Am. Chem. Society, vol. 28, p. 1634, 15-5-1950.
- 51 FORJAZ (P.). — Dosage spectrophotométrique de la vitamine B₁₂. Il Farmaco (1950), 5, 1, p. 97.
- 52 FOY (H.), KONDI (A.) et HARGREAVES (A.). — The response of megaloblastic macrocytic anemia to crystalline Penicillin G. Preliminary report. Brit. Med. J., 24-2-1951.
- 53 GAKENHEIMER (W.-C.) and FELLER (B.-A.). — A note on a preliminary observation of the incompatibility of vitamin B₁₂ and ascorbic acid. J. of Am. Pharm. Ass., vol. XXXVII, n° 12, déc. 49.
- 53 bis FEROLA (R.). — La vitamine B₁₂. Pediatra Riv., 1949, 57, n° 5-6, pp. 406-410.
- 54 GASSNER (F.-X.), PATTON (A.-R.), WILGUS (H.-S.) et CHARKEY (L.-W.). — Absence de développement de la crête et des testicules du coq recevant une ration de sesame et sa prévention par la vitamine B₁₂. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. (1950), 75, 3, pp. 630-633.
- 55 GILLIS (M.-B.) and NORRIS (L.-C.). — Vitamin B₁₂ and the requirement of the chick for methylating compounds. Poultry Sc., 38, pp. 749-750, sep. 1949.

- 56 GYORGY (P.) et ROSE (C.-S.). — Effet de la vitamine B₁₂ sur les lésions hépatiques expérimentales. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1950, 73, 3, pp. 372-375.
- 57 HALL (B.-E.), MORGAN (E.-H.) et CAMPBELL (D.-C.). — Oral administration of vitamin B₁₂ in pernicious anemia. *Proc. staff Mayo clin.*, 1949, 24, pp. 99-107.
- 58 HARTLEY, STROSS, STUCKEY. — Certains aspects pharmaceutiques de la vitamine B₁₂. *Pharm. J.* (1950), 165, 4534, pp. 194-5.
- 59 HARTMAN (A.-H.), DRYDEN (L.), CARY (C.-A.). — Vitamin B₁₂. The rôle and sources. *J. Am. diet. A.* 25, pp. 929-933, nov. 1949.
- 60 HERRISSON (G.-F.) et KON (S.-K.). — Mesure de la vitamine B₁₂ par des essais biologiques sur les poulets. *Bioch. J.* (1950), 46, 2.
- 61 HITCHINGS (G.-H.), FALCO (E.-A.) and SHERWOOD (M.-B.). — *Science*, 102 : 251, 1945.
- 62 HOGAN (A.-G.) and PARROT (E.-M.). — Anemia in chicks caused by vitamin deficiency. *J. Biol. Chem.*, 128, 46, 1939.
- 62 bis HOGAN (A.-G.) and ANDERSON (G.-C.). — Vitamine B₁₂ in swine nutrition. *Feder. Proc.*, vol. 8, pp. 385-386.
- 63 HUTNER (S.-H.), PROVASOLI (L.), STOKSTAD (E.-L.-R.), HOFFMANN (C.-E.), BELT (M.), FRANKLIN (A.-L.) and JUKES (T.-H.). — Assay of antipernicious anemia factor with euglena. *Southern Medical Journal*, nov. 1948, pp. 118-119.
- 64 HUTCHINGS (B.-L.), STOKSTAD (E.-L.-R.), BOHONOS (N.) and SLOBODKIN (N.-H.). — *Science* 99 : 371, 1944.
- 65 JACA (M.-A.). — Vitamine B₁₂. *Rev. Clin. Esp.*, 1950, 37, 3, pp. 200-205.
- 66 J.A.M.A., éditorial. — Propriétés antianémiques de la vitamine B₁₂. *J.A.M.A.*, vol. 138, n° 8, p. 595, 23-10-1948.

- 67 JAUMAIN (D.). — La vitamine B₁₂. Scalpel, 13-1-51, n° 2, pp. 38-43.
- 67 bis JACCARD (R.). — Normes biométriques des enfants lausannois. Thèse Lausanne, 1951.
- 68 JOHNSON (B.-C.) and NEUMANN (A.-L.). — Crystalline vit B₁₂ compared to antipernicious anemia liver extract for pig growth. J. of Biol. Chem., vol. 178, 1949, n° 2, pp. 1001-1002.
- 69 KACZKA (E.-A.), WOLF (D.-E.), KUEHL (F.-A.) et FOLKERS (K.). — Vitamine B₁₂ : réactions de la cyano-cobalamine et composés voisins. Science (1950), 112, 2909, pp. 354-355.
- 70 KERESZTESY (J.-C.), RICKES (J.-C.), STOCKES (J.-L.). — Science (1943), 97, 465.
- 71 KINNEAR (T.) et HUNTER (R.-B.). — Action thérapeutique de la vitamine B₁₂ provenant de cultures de Streptomyces griseus. Edinburgh Med. J., 57, 2, 1950, in Schw. Med. Wschr., 1950, 25, p. 662.
- 72 KITAY (E.), MC NUTT (W.-S.) et SNELL (E.-E.). — Desoxyribosides et vitamine B₁₂ comme facteur de croissance pour les bacilles lactiques. J. Bactériol. (1950), 59, 6, pp. 727-738.
- 73 KLEINBERG (W.). — Am. J. Phys., 108, 545, 1934.
- 74 KOCHER (V.), KARRER (R.) et (H.-R.) MULLER. — Chromatographie sur papier de la vitamine B₁₂ et des desoxyribonucléosides avec le phénol, le η butanol et la collidine comme solvants. Rev. Intern. de vitaminol (1950), 21-4, pp. 403-409.
- 75 KODITSCHKE (L.-K.), HENDLIN (D.) and WOODRUFF (H.-B.). — Investigation of the nutrition of L.L.D. J. of Biol. Chemistry, vol. 179, n° 3, july 1949, pp. 1093-1102.
- 76 LANCET, éditorial 22-11-1949. — Vitamin B₁₂.

- 77 LANCET, éditorial (1950), 258, 6603, pp. 500-501. — Vitamin B₁₂ and pernicious anemia.
- 78 LEDERER (J.). — Le traitement de l'anémie pernicieuse. Soc. Méd. H p. Paris, 27-1-1950.
- 79 LEREBoullet, PLUVINAGE et COTY. — Vitamine B₁₂ et sclérose en plaques. Soc. Méd. Hôp. Paris, 24-2-1950.
- 80 LE GOFF (J.-M.). — Cobalt et vitamine B₁₂. Ars Medici, n° 12, 1949, pp. 1103-1104.
- 81 LESSER (M.-A.). — Vitamine B₁₂. Drug and Cosmetic industry, juin 1949, pp. 687-89, 754-55, 764-65.
- 82 LEWIN (R.-A.). — Chlamydomonas vitamino dépendante. Nature (1950), 166, 4213, p. 196.
- 83 LEWIS (U.-J.), REGISTER (U.-D.), THOMPSON (H.-T.) and ELVEHJEM (C.-A.). — Distribution of vitamin B₁₂ in natural materials. Proceed. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 72, n° 2, nov. 1949, pp. 479-481.
- 83 bis LEWIS (U.-J.), TAFFAN (D.-V.), REGISTER (U.-D.) and ELVEHJEM (C.-A.). — Action des hydrates de carbone sur la réponse des rats hyperthyroïdiens à la vitamine B₁₂, facteur de croissance. Proceed. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 74, n° 3, 1950, pp. 568-571.
- 84 LILLIE (R.-J.), DENTON (C.-A.) and BIRD (H.-R.). — Relation of vitamine B₁₂ to the growth factor present in cow manure. J. of Biol. Chem., 1948 : 176, pp. 1477-1478.
- 85 LUECKE (R.-W.), Mc MILLER (W.-N.), THORP (F.), BONNIECE (J.-R.). — The effect of vitamin B₁₂ concentrate on the growth of weanling pigs fed cornsoybean diets. Science 110, 139, 1949.
- 86 MAPSON (L.-W.). — Biochem. J., 27, 1061, 1939.
- 87 MASCHERPA (P.). — Arch. f. exper. Path und Pharmakol, 142, 189, 1929.

- 88 Medical press of Egypt. — B₁₂ a new vitamin to check pernicious anemia. Med. J. of Egypt. n° 8, août 1948, pp. 460-5.
- 89 MEITES (J.). — Effets de la vitamine B₁₂ sur l'action du théomacil chez le rat. Action de la vitamine B₁₂ sur la fonction thyroïdienne normale des rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. (1950), 75, 1, pp. 193-197.
- 90 MENGE (H.) et COMBS (G.-F.). — Action de la vitamine B₁₂ sur la toxicité de la glycine chez le poulet. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. (1950), 75, 1, pp. 139-142.
- 91 MENOF (P.). — Nouveau traitement de la polynévrite. South Afr. Med. J., 1950, 24, 715 in J.A.M.A., 1950, 144, 17, p. 1521.
- 92 MEYER, RITZ, ROWEN, BOCK et RUTZKY. — Traitement de l'anémie pernicieuse par l'APF 60. Acta Haematol. juin 1950, n° 6, in Inst. Med. 1950, 8/9, p. 192.
- 93 MILLS (R.-C.), BRIGGS (G.-H.), ELVEJHEM (C.-A.) and HEART (E.-B.). — Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 49 : 186, 1942.
- 94 MERCK REPORT. — Tolerance for vit B₁₂ by different species (as determined by the Merck Institute for Therapeutic Research), novembre 1949.
Vitamin B₁₂, 1950, 58, 7.
- 95 MINOT (G.-R.) and MURPHY (W.-P.). — Treatment of pernicious anemia by a special diet. J.A.M.A., 87, 470, 1926.
- 96 MITCHELL (H.-K.), SNELL (E.) and WILLIAMS (R.-J.). — J. Am. Chem. Soc., 63 : 2284, 1941.
- 96 bis MITCHELL (H.-K.) and WILLIAMS (R.). — J. Am. Chem. Soc., 66 : 271, 1944.
- 97 MONTSARRAT (P.). — Vitamine B₁₂ cristallisée.
- 98 MOTTA (I.). — Substances érythropoïétiques. Medicina Chirurgica Farmacia, 1949, 158, pp. 337-365.

- 99 MUSHETT (Ch.-W.) and OTT (W.-H.). — Influence of crystalline vitamin B₁₂ on gizzard erosions in chicks. Poultry Sc., vol. XXXVIII, n° 6, nov. 1949.
- 99 bis MUSHETT (Ch.-W.). — Influence of crystalline vitamin B₁₂ on carbon tetrachlorid poisoning. Feder. Proc., vol. 9, n° 1, mars 1950.
- 100 NEUMANN (A.-L.), KRIDER (J.-L.), JAMES (M.-F.) and JOHNSON (B.-C.). — Essentiality of vitamin B₁₂ for the baby pig with preliminary quantitative data. Am. Inst. of Nutrition. Feder. Proceed. March 49, p. 391.
- 100 bis NELSON (W.-E.). — Textbook of Pediatrics. Saunders Company. Philadelphia and London, 1950.
- 101 NICHOL (C.-A.), DIETRICH (L.-S.), CRAVENS (W.-W.) and ELVEJHEM (C.-A.). — Activity of vitamin B₁₂ in the growth of chicks. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 70, n° 1, janv. 1949, pp. 40-42.
- 102 NICHOL, DIETRICH, ELKEJHEM et HART. — Observation sur la carence en vitamine B₆ de poussins en présence de vitamine B₁₂. J. of Nutrition (1949), 39, p. 387, in J.A.M.A. (1950), 143, 13, p. 1021.
- 103 NIZET (A.). — Quelques données sur le traitement des anémies. Rev. Méd. de Liège, 1-9-48, vol. III, n° 17, pp. 483-484.
- 104 NOER (B.). — Synthèse bactérienne de la vitamine B₁₂. Lancet (1950), 259, 6640, p. 706.
- 105 NORRIS (E.-R.) and MAJNARICH (J.-J.). — Vitamin B₁₄ and cell proliferation. Action of enzymes on vitamin B₁₄ and pteridines. Science 109, 32-33. 1949.
- 106 NOVAK (A.-F.) and HAUGE (S.-M.). — Some properties of an unidentified growth factor in distiller's dried solubles. J. of Biol. Chemistry, 174, 1948, pp. 235-239.
- 106 bis NOVAK (A.-F.). — Poultry Sc., 26, 604, 1947.

- 107 O'DELL (B.-L.) and HOGAN (A.-G.). — J. Biol. Chem., 149 : 323, 1943.
- 108 OGINSKY (E.-L.). — Vitamin B₁₂ and Methionine formation. Arch. of Bioch., vol. 26, n° 2, april 1950, pp. 327-329.
- 109 OTT (W.-H.), RICKES (E.-L.), WOOD (T.-R.). — Activity of crystalline vit B₁₂ for chick growth. J. Biol. Chem., 1948, 174, pp. 1047-1048.
- 110 PEELER (H.-T.), YACOWITZ (H.) and NORRIS (L.-C.). — Microbiological assay for vitamin B₁₂ using lactobacillus leishmanii. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 72, n° 2, nov. 1949, pp. 515-521.
- 111 PEELER (H.-T.), NORRIS (L.-C.), HEUSER (G.-F.), COMBS (G.-F.), CARLSON (C.-W.) et MILLER (R.-F.). — Etudes sur des facteurs de croissance du poulet non identifiés. J. Biol. Chem., 1950, 2, 1950, pp. 727-737.
- 112 PENSACK (P.). — Some properties of an unidentified growth factor present in fish products. J. of Nutrition, 37, 3, 1949, pp. 353-360, in Excerpta Medica, vol. III, n° 1, sec. III, janv. 1950, pp. 25-26, 115.
- 112 bis NOBECOURT (P.). — Précis de médecine des enfants. Masson, 1920.
- 113 PFIFFNER (J.-J.), BINKLEY (S.-B.), BLOOM (E.-S.), BROW (R.-A.), BIRD (O.-D.), EMMET (A.-D.), HOGAN (A.-G.) and O'DELL (B.-L.). — Science, 97 : 404, 1943.
- 114 PFIFFNER (J.-J.), CALKINS (D.-G.), O'DELL (B.-L.), BLOOM (E.-S.), BROWN (R.-A.), CAMPBELL (C.-S.) and BIRD (O.-D.). — Science, 102 : 228, 1945.
- 115 Pharmacy International, editorial. — Aureomycine as growth accelerator. July 1950, p. 15.
- 116 Pharmacy Journal. — La vitamine B₁₂ dans l'alimentation des animaux. 164, 45, 13, 1950, p. 329.

- 1117 PHERSON (Mac. Al.-Z.), JOHNSON (U.) et RUNDLER (R.-W.).
— Traitement par la vitamine B₁₂ de l'anémie à mégalo-
blastes des nourrissons. J. of Ped., 529, 34, 1949.
- 1118 POLONOVSKI (C.). — Facteurs antipernicieux. S. des Hôp.,
n° 4, 114-1-1949, pp. 169-172.
- 1119 POPPER. — Intoxication by tetrachlorid carbon poison-
ing, treatment by vitamin B₁₂. Proc. Soc. exp.
biol., 1949, 71, n° 4.
- 1120 RAVINA (A.). — Un progrès décisif de la thérapeutique
antianémique : la vitamine B₁₂. P. Méd., LVII, 22-1-
49, pp. 89-90.
- 1121 REBERT. — L'aureomycine comme facteur de croissance.
P. Méd., n° 1, 6-1-1951, p. 19.
— Recherches sur la clitocybine. Imp. Alsatia, Gueb-
willer, 1949.
— Communication du 19-7-50 au 5° Congrès Intern. du
cancer, Paris.
— Note à l'Académie des Sciences (avril 1950).
- 1122 REGE (D.-V.) et SREENIVASAN (A.). — Vitamine B₁₂, acide
folique et synthèse de l'acide nucléique dans lactoba-
cillus casei. Nature, 1950, 166, 4235, p. 1117.
- 1123 REID (G.-C.K.). — Deux cas d'anémie de Biermer traités
par la vitamine B₁₂d. Br. Méd. J., 1951, 4699, pp.
164-165.
- 1124 Revista clinica espanola. — Synthèse bactérienne de la
vitamine B₁₂ dans le tube digestif. Rev. Clin. esp.,
1950, 37, 2, pp. 130-131.
- 1125 RICHARDSON (L.-R.), BLAYLOCK (L.-G.), GERMAN (H.-I.)
and SHERWOOD (R.-M.). — Amino acids and vitamin
B₁₂ as supplements to plant proteins for growing
chicks. Am. Inst. of Nutrition, March 1949, p. 393.

- 126 RICKES (E.-L.), BRINK (N.-G.), KONIUSZY (F.-R.), WOOD (T.-R.) and FOLKERS (K.). — Crystalline vitamin B₁₂. Science 107, 396-397, april 16, 1948.
 — Vit B₁₂, a cobalt complex. Science 108, 134-135, august 6, 1948.
 — Comparative data on vitamin B₁₂ from liver and from a new source, Streptomyces griseus. Science 108, 634-635, december 3, 1948.
- 127 ROBBINS (W.-J.), HEWEY (A.) et STEBBINS (M.-E.). — Etudes sur Euglena et vitamine B₁₂. Science 112, p. 455, 1950.
- 128 ROBBLEE (A.-R.), NICHOL (C.-A.) and CRAVENS (W.-W.). — J. Biol. Chem., 170, 419, 1949.
- 129 ROSENBACH (E.). — La vitamine B₁₂, facteur antianémique. Premières applications cliniques. Thèse Médecine, Paris, 1949.
- 130 ROSS (G.-I.-M.). — La vitamine B₁₂ dans les liquides organiques. Nature, 166, pp. 270-271, 1950.
- 131 ROUSSEL (tiré à part sur la Docemine, avril 1950).
- 132 RUBIN (M.) et BIRD (H.-R.). — J. Biol. Chem., 163, 393, 1946.
- 133 SALMON (W.-D.). — J. of Nutrition, 33, 155, 1947.
- 134 SCHAEFFER (A.-E.), SALMON (W.-D.) and STRENGTH (D.-R.). — Effect on hemorrhagic kidney syndrome in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 71, n° 2, juin 1949.
- 135 SCHAEFFER (A.-E.), SALMON (W.-D.) and STRENGTH (D.-R.). — Inter-relation ship of vit B₁₂ and choline. Effect on growth of the chick. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 71, n° 2, pp. 202-204, juin 1949.
- 136 SCHEID (H.-E.), Mc BRIDE (B.-H.) et SCHWEIGERT (B.-S.). — Besoins en vitamine B₁₂ du Hamster syrien. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 75, n° 1, pp. 236-239. 1950.

- 137 SCHUSTER (G.). — La vitamine B₁₂. Rev. Doct. en Pharmacie de France, 1949, 4, pp. 94-101.
- 138 SCOTT, NORRIS et HEUSER. — J. Biol. Chem., 163, 393, 1946.
- 139 SHAW (G.-E.). — Microbiological assays using lactobacillus lactis dörner. J. of Pharm. and Pharmacol., vol. 1, n° 10, oct. 49, pp. 695-700.
- 140 SHIVE (W.), RAVEL (J.-M.) and EAKIN (R.-E.). — Interrelation ship of thymidine and vitamin B₁₂. J. Am. Chem. Soc., 70, 2614-2615, july 1948.
- 141 SHORR (W.-S.). — Unidentified growth factors for lactobacillus lactis in refined liver extracts. J. Biol. Chem., 169, 455, 1947.
 - Activity of vitamin B₁₂ for the growth of lactobacillus lactis. Science 107, 397, 1948.
 - Microbiological assay methods factors influencing the growth of lactobacillus lactis. Premier Congr. Intern. Bioch., Cambridge, 19, 25-8-1949.
- 142 SKEGGS, NEPPLE, VALENTOK, HUFF et WRIGHT. — Observations concernant l'emploi de lactobacillus leishmanni 4797 dans le dosage microbiologique de la vitamine B₁₂. J. of Biol. Chem., 184, 1, pp. 211-221, 1950.
- 143 SMITH (L.-E.). — Purification of antipernicious anemia factor from liver. Nature, 161, 638, 1948.
 - Edit. Lancet, n° 6500, 5-6-1948, p. 876.
 - Presence of co in the pernicious anemia factor. Nature 162, 144, 1948.
 - Anti pernicious anemia factor. Nature 161, 676, 1948.
- 144 SMITH (L.-E.). — Vitamin B₁₂. Brit. Med. J., 4699, 151-152, 1951.
- 145 SMITH (L.-E.) and PARKER (L.-F.-J.). — Chromatography of liver extracts. Biochem. J., 43. Proceed, 8, 1948.

- 146 SNELL (E.) and PETERSON (W.-H.). — J. Bact., 39 : 273, 1940.
- 147 SPIES (T.-O.), SUAREZ (R.-M.), GARCIA LOPEZ (G.), MILANES (F.), STONE (R.-E.), LOPEZ TOCA (A.), ARAMBUM (T.), KARTUS (S.). — Tentative appraisal of vitamin B₁₂ as a therapeutic agent. J.A.M.A., 139, 521, 1949.
- 148 SPIES (T.-D.). — Récents progrès dans le diagnostic et le traitement des maladies par carence. J.A.M.A., 145, 2, pp. 66-72, 1951.
- 149 Squibb Medicinali. — Recenti esperienze cliniche con la vitamina B₁₂, 1951, pp. 9-10.
- 150 STEKOL (J.-A.) et WEISS (K.). — Vitamine B₁₂ et croissance des rats soumis à des régimes dénués de méthionine et de choline. J. of Biol. Chem., 186, 1, pp. 343-350, 1950.
- 151 STOKES (J.-L.). — J. Bact., 48 : 201, 1944.
- 152 STOKES (J.-L.), KERESTESY (J.-C.) and FOSTER (J.-W.). — Science 100 : 522, 1944.
- 153 STOKSTAD (E.-L.-R.). — J. Biol. Chem., 139 : 475, 1941.
- 156 STOKSTAD (E.-L.-R.) and JUKES (T.-H.). — Absence of appreciable lact. casei factor effect in antipernicious anemia liver extract. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 62 : 112, 1946.
- 157 STOKSTAD (E.-L.-R.), PAGE, PIERCE, FRANKLIN. JUKES, HEINLE, EPSTEIN, WELCH. — Activity of microbiological APF in pernicious anemia. J. Lab. Clin. Med., 33 : 860, july 1948.
- 158 STOKSTAD (E.-L.-R.), DORNBUSK (A.-C.), FRANKLIN (A.-L.), HOFFMANN (C.-E.), HUTCHINGS and JUKES (T.-N.). — Microbiological assay of vitamin B₁₂ by lacto bacillus leishmanii. Feder. Proc., 8 : 257, march 1949.
- 159 STRAIT (L.-A.), DUFRESNOY (J.) and PRATT (R.). — J. of the Am. Pharm. Ass., vol. XXXVII, n° 4, p. 133.

- 160 TAPIE (J.). — Point de vue sur la vitamine B₁₂. La Vie Médicale, n° 2, février 1951, p. 23.
- 161 THOMPSON, DIETRICH et ELVEJHEM. — Emploi de lact. leishmanii dans le dosage de l'activité de la vitamine B₁₂. J. of Biol. Chem., 184, 1, pp. 175-180, 1950.
- 162 TICE (L.-F.). — Les nouveaux produits dans l'USP XIV la vitamine B₁₂ injectable. Am. J. of Pharm., 122 : 4, pp. 143-4, 1950.
- 163 TORAUDE. — Etudes documentaires sur la vitamine B₁₂, 1950.
- 164 TOTTER (J.-R.), SHUKERS (C.-F.), KOLSON (J.), MIMS (V.) and DAY (P.-L.). — J. Biol. Chem., 152 : 147, 1944.
- 165 TOTTER (J.-R.), MIMS (V.) and DAY (P.-L.). — Science 100 : 223, 1944.
- 166 TRAINA. — Toxicité de la vitamine B₁₂. Arch. Path., 49 : 278, 1950.
- 167 TOSIC (J.) and MITCHELL (R.-L.). — Concentration of co by micro-organisms and its relation to co deficiency in sheep. Nature, 162 : 501, 1948.
- 168 UNDERWOOD (E.-J.). — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 36 : 296, 1936.
- 169 UNGLEY (C.-C.). — Thymidine and vitamin B₁₂ in pernicious anemia. Lancet, n° 6543, 22-1-49, p. 164. Brit. Med. J., 2, 154, 1948.
- 170 U.S.P. (supplément), 1-4-50, pp. 8-10.
- 171 VAN LAER (H.). — La vitamine B₁₂ et le cobalt. Revue des fermentations et des industries alimentaires, T. IV, n° 3, 1950.
- 172 Veterinary Medical. — La dénomination « facteur protéinique animal » (APF) est périmée. Vet. Med., 45 : 12, p. 497, 1950.

- 173 VIVANCO et COLL. — La vitamine Ch. Rev. Clin. Espan., 15-11-1950 in Inst. Med., n° 16, 10-3-1951, p. 432.
- 174 VON SCHEPDAEL. — Traitement des anémies hyperchromes. Scalpel, 29-7-1950.
- 175 VON KOCHER (V.). — Zur Technik der mikrobiologischen bestimmung von vitamin B₁₂ mit lactobacillus lactis. Intern. Zeitschrift für vitamin, vol. 20, n° 4, 1949, pp. 369-374.
- 176 WAGLEY (Ph.-F.) and MORGAN (H.-R.). — Observation on the effects of folic acid antagonists, folic acid, liver extract and vitamin B₁₂ on embryonated eggs. Bull. of the Johns Hopkins Hospital, vol. 83, pp. 275-278, 1948.
- 177 WALTERER (K.) und WALTNER (K.). — Klin. Wschr., 8 : 313, 1929.
- 178 WARTER (J.) et MORIN (J.). — Action thérapeutique de la thyroïde dans un cas de Biermer traité par la vitamine B₁₂. Strasbourg Médical, 1, p. 569-573, 1950.
- 179 WELCH (A.-D.) et WILSON (M.-F.). — Mécanisme de l'effet de l'acide ascorbique sur la croissance du lactobacillus leishmanii et la réduction des produits d'oxydation de la vitamine B₁₂. Arch. of Bioch., 22, n° 3, july 1949.
- 180 WEST (R.). — Activity of vitamin B₁₂ in addisonian pernicious anemia. Science 107, 398, 16-4-1948.
- 181 WEST (R.) and REISSNER (E.-H.). — Treatment of pernicious anemia with crystalline vitamine B₁₂. J.A.M.A., 6 : 643, 1949.
- 182 WETZEL (N.-C.), FARGO (W.-C.), SMITH (I.-H.) and HELIXSON (J.). — Growth failure in school children as associated with vitamin B₁₂ deficiency. Response to oral therapy. Science, 110 : 651, 1949.

- 183 WHIPPLE (G.-R.) and ROBSCHT ROBBINS (F.-S.). — Blood regeneration following simple anemia. Mixed diet reaction. *Am. J. Physiol.*, 53, 151, 1920.
— Blood regeneration in severe anemia liver fraction potent in pernicious anemia fed alone and combined with whole liver, liver ash and fresh bile. *J. exp. Med.*, 49, 215, 1929.
- 184 WHITEHILL. — Stimulatory effect of Aureomycine on the growth of chicks. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, vol. 7, n° 7, pp. 11-13, nov. 1950.
- 185 WIJMEGA (H.-G.), LENS (J.), MIDDELBECK (A.). — Chemisch. Weekblad, 45 : 342, 1949.
- 186 WILKINSON (J.-F.) and RIDING (D.). — Vitamin B₁₂. *Pharm. J.*, 165 : 162, 1950.
- 187 WILLMAN (J.-P.) and NOLAND (P.-R.). — Improved pig ration : animal protein factor and vitamin B₁₂. *Farm. Res.*, 15, 7-10-1949.
- 188 WINSTEN (W.-A.) and EIGEN (E.). — Paper chromatography of vit B₁₂ and related bacterial growth factors. *Feder. Proc.*, 8 : 265, mars 1949.
- 189 WINSTEN (W.-A.) and EIGEN (E.). — Letters to the editors : vit B₁₂ and related factors in the nutrition of *lactobacillus leishmanii* 313. *J. biol. Chem.*, 177 : 989, fév. 1949.
- 190 WINTER et MUSHETT. — Absence d'accidents toxiques après injections uniques de vitamine B₁₂ cristallisée. *J. of Am. Pharm. As.*, 39 : 360, 1950.
- 191 WINTROBE (M.-M.) and CARTWRIGHT (G.-E.). — Experimental studies on the role of dietary factors in anemia. The clinical implication. Abstract, 411/1, section 1, p. 78, 1^{er} Congrès Intern. Bioch., Cambridge, 19, 25-8-1949.
- 192 WINTROBE (M.-M.), UNGLEY (C.-C.) and REISNER (E.-H.). — Vitamin B₁₂. *Pharm. J.*, 10-9-1949.

- 193 WOLF (D.-E.), WOOD (T.-R.), VALI (J.) and FOLKERS (K.). — Vitamin B₁₂ and the intrinsic factor. Soc. for exp. Biol. and Med., 73 : 15, 1950.
- 194 WOODS (D.-D.). — Acide folique, vitamine B₁₂ et anémie. Aspects microbiologiques. J. Pharm. and Pharmacol., 2 : 537, 1950.
- 195 WRIGHT (M.-H.). — The ability of Thymidine to replace vitamin B₁₂ as a growth factor for certain lactobacilli. J. Biol. Chem., 175 : 475, 1948.
- 196 DAMESHEK (W.) and now B₁₂. — Blood, J. Hématol., 4 : 76, janv. 1949.
- 197 HOFFMAN (C.-E.), STOKSTAD (E.-L.-R.), FRANKLIN (A.-L.), JUKES (T.-H.). — Response of lactobacillus leishmanii 313 to the antipernicious anemia factor. J. Biol. Chem., 176 : 1465, déc. 48.
- 198 SAUBERLICH (H.-E.) and BAUMANN (C.-A.). — A factor required for the growth of leuconostoc. J. Biol. Chem., 176 : 165, oct. 1948.
- 199 BOSSHARDT (D.-K.), PAUL (W.-J.), O'DOHERTY (K.), HUFF (J.-W.), BARNES (R.-H.) — Mouse growth assay procedures for the APF. J. Nutrition, 37 : 21, janv. 1949.
- 200 HOFF JORGENSEN (E.). — Difference in growth promoting effect of desoxyribosides and vit B₁₂ on three strains of lactic acid bacteria. J. Biol. Chem., 178 : 525, mars 1949.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
HISTORIQUE	15
A) TRAITEMENT DE L'ANÉMIE D'ADDISON-BIERNER	15
B) ISOLEMENT DE LA VITAMINE B_{12}	16
C) COMPOSITION DE LA VITAMINE B_{12} . SES PROPRIÉTÉS CHIMIQUES	18
D) PROPRIÉTÉS PHYSIQUES	21
E) ORIGINES DE LA VITAMINE B_{12}	25
F) PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES	26
1. — <i>Propriétés générales</i>	26
a) Action antitoxique	26
b) Action lipotrope	28
c) Action liée à son pouvoir cyano-cobaltique	28
d) Action cancérogène	29
e) Toxicité du produit	29
f) Actions diverses	30
2. — <i>Action de la vitamine B_{12} dans les maladies sanguines</i>	30
a) Maladie de Biermer	30
b) Autres maladies sanguines	32
3. — <i>Action de la vitamine B_{12} dans la crois- sance</i>	33

ACTION DE DIFFÉRENTS CORPS — ET PRINCIPALEMENT DU
GROUPE VITAMINIQUE B — SUR LA CROISSANCE.... 35

- A) *Action sur les micro-organismes* 35
- B) *Action sur l'animal* 38

ACTION MICROBIOLOGIQUE DE LA VITAMINE B₁₂ SUR LE
DÉVELOPPEMENT DE CERTAINS MICRO-ORGANISMES.. 41

- 1. — *Généralités* 41
- 2. — *Action sur les « Lactobacillus lactis »* 42
- 3. — *Action sur les autres micro-organismes*.... 43
 - a) *Lactobacillus casei* 43
 - b) *Lactobacillus Leishmanii* 43
 - c) *Euglena* 44
 - d) *Chlamydomonas* 45

ACTION DE LA VITAMINE B₁₂ SUR LA CROISSANCE DE DIF-
FÉRENTES SORTES D'ANIMAUX 47

- 1) *Action sur le poulet, les œufs, les poussins*.. 47
- 2) *Action sur le porc* 50
- 3) *Action sur le rat* 51
- 4) *Action sur d'autres animaux* 54

RAPPORTS DE LA VITAMINE B₁₂ AVEC DIFFÉRENTS PRO-
DUITS 55

- 1) *Rapports avec la thymidine* 55
- 2) *Rapports avec la méthionine* 56
- 3) *Rapports avec les antibiotiques* 56
- 4) *Rapports avec le facteur de protéine animale*
 (A.P.F.) 57

ESSAIS DE LA VITAMINE B₁₂ SUR LA CROISSANCE HUMAINE 59

- 1) *Généralités sur la croissance* 59
- 2) *Causes des désordres de croissance* 60
- 3) *Essais de la vitamine B₁₂ sur les hypotrophies*
 de l'enfant 61

ETUDE DE NOS 10 CAS PERSONNELS D'HYPOTROPHIES
TRAITÉES PAR LA VITAMINE B₁₂ DE MARS 1949 A
AVRIL 1951 63

DISCUSSION DE NOS 10 CAS	75
MODE D'ACTION DE LA VITAMINE B ₁₂	77
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	81

